



A Magyar
Hypertonia
Társaság

és a

Magyar
Nephrologiai
Társaság
lapja



HYPERTONIA — ÉS — NEPHROLOGIA



Izolált szisztolés hypertonia III.
Terápia idős és nagyon idő korban

Új eredmények a vesegraft antitestmediált
rejekciójának patomechanizmusáról

Az egészséges életmód „tisztázandó” kérdései
– a PURE tanulmány eredményei

A túlsúly és elhízás mértéke gyermek- és
serdülőkorban a statisztikai adatok tükrében.
Világkörkép

Fejezetek egy család életéből

A polypill stratégia új hajtása: quadpill alkalmazása
hypertonia kezdő terápiájában. A Quadpill study

ACE-gátlók vagy ARB-k? Mi a független
összehasonlító elemzések eredménye
szívelégtelenségben nem szenvedő
betegek esetében?

Kezelési lehetőségek és eredményességük
a gyermek- és serdülőkori elhízásban

A beteg élet nyelve és Korányi filozófiája
– a circulus vitiosus hatása és jelenléte

Kiadja:

LITERATURA  MEDICA
ANNO 1990

HYPERTONIA —ÉS— NEPHROLOGIA

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA
A Magyar Hypertonia Társaság
és a Magyar Nephrologiai Társaság
hivatalos lapja
ISSN 1418-477X

A szerkesztőség címe:
Szent Imre Oktatókórház,
Kardiometabolikus Centrum,
1115 Budapest, Tétényi út 12–16.
Telefon: +36-1-464-8600/1107 mellék
Fax: +36-1-210-6549
E-mail: sandor.alfoldi@gmail.com

Megjelenik kéthavonta.
A társaságok tagjai számára ingyenes.
Éves előfizetési díj: 9500 Ft + postakgt.
Példányonkénti ár: 2250 Ft + postakgt.

© LITERATURA MEDICA
a LifeTime Media Kft. egészségügyi divíziója
Felelős kiadó: Cserni Tímea
ügyvezető igazgató

Minden jog fenntartva.
A folyóiratban megjelent valamennyi
írással és képi anyag közlési joga
a kiadót illeti, a megjelent anyagnak, illetve
egy részének bármilyen
formában történő másolásához,
ismételt megjelentetéséhez a kiadó
hozzájárulása szükséges.

A kiadó címe:
1021 Budapest, Hűvösvölgyi út 75/a
Postacím: 1539 Budapest, Pf. 603
Telefon: +36-1-316-4556
Fax: +36-1-316-9600
E-mail: hypertonia@lam.hu
Weboldal: www.elitmed.hu

Kiadói szerkesztő: Borda Tímea
Tervező és tördelő: Sándor Zsolt
Korrektor: Kulcsár Gabriella
Címlapkép: Sándor Zsolt
Hirdetésfelvétel: Gál Csongor
hirdetési menedzser
(gal.csongor@lam.hu)

A kiadó a folyóiratban megjelent hirdetések
tartalmáért nem vállal felelősséget.

A lapot előfizetésben terjeszti a Protiko Kft.
Felelős vezető: Deli Éva ügyvezető igazgató
Protiko Kft., 1089 Budapest, Sárkány
utca 12/a. Telefon: +36 (70) 383-1949,
e-mail: protikokft01@gmail.com

Nyomdai munkák:
Vareg Produkció, Budapest

A kiadvány a Magyar
Tudományos Akadémia
támogatásával készült.



SZERKESZTŐSÉG

ALAPÍTÓ FŐSZERKESZTŐK:

PROF. DR. FARSANG CSABA,
PROF. DR. NAGY JUDIT

EMERITUS FŐSZERKESZTŐ:

PROF. DR. RADÓ JÁNOS

FŐSZERKESZTŐ:

DR. ALFÖLDI SÁNDOR

FELELŐS SZERKESZTŐ:

PROF. DR. KÉKES EDE

VEZETŐSZERKESZTŐ:

PROF. DR. JÁRAI ZOLTÁN

SZERKESZTŐK:

DR. DEÁK GYÖRGY, DR. KERKOVITS LÓRÁNT

A SZERKESZTŐBIZOTTSÁG ELNÖKEI:

PROF. DR. KISS ISTVÁN,
PROF. DR. REUSZ GYÖRGY

A SZERKESZTŐBIZOTTSÁG TAGJAI:

a Szerkesztőség tagjai, valamint

prof. dr. Ábrahám György, dr. Barna István, prof. dr. Balla József,
prof. dr. Császár Albert, prof. dr. Czuriga István,
dr. Farkas Katalin, prof. dr. Jermendy György, dr. Kárpáti István,
dr. Kulcsár Imre, dr. Ladányi Erzsébet, dr. Mátyus János,
dr. Mucsi István, dr. Pados Gyula, prof. dr. Paulin Ferenc,
dr. Páll Dénes, dr. Pécsvárady Zsolt, prof. dr. Préda István,
dr. Rempert Ádám, prof. dr. Rosivall László,
prof. dr. Sonkodi Sándor, prof. dr. Szabó András, dr. Szegedi János,
prof. dr. Székács Béla, dr. Tamás Ferenc, dr. Tislér András,
prof. dr. Tulassay Tivadar, prof. dr. Túri Sándor, dr. Vályi Péter,
prof. dr. Wittmann István

A NEMZETKÖZI SZERKESZTŐBIZOTTSÁG TAGJAI:

prof. dr. Fernando Carrera (Lisszabon), prof. dr. Detlev Ganten (Berlin),
prof. dr. Gavril Hercz (Toronto), prof. dr. Stevo Julius (Ann Arbor),
prof. dr. László Kovács (Bratislava), prof. dr. Giuseppe Mancina (Milano),
prof. dr. Luis Martins (Lisszabon), prof. dr. John Reid (Glasgow),
prof. dr. Louis M. Ruilope (Madrid),
prof. dr. Peter A. van Zwieten (Amsterdam)

Tartalomjegyzék/Contents

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK/REVIEW ARTICLES

Izolált szisztolés hypertonia III. Terápia idős és nagyon idő korban	211
--	-----

Therapy of isolated systolic hypertension III.

Farsang Csaba

Új eredmények a vesegraft antitestmediált rejekciójának patomechanizmusáról	217
---	-----

New results on the pathomechanism of antibody-mediated renal allograft rejection

Mező Blanka, Andreas Heilos, Rusai Krisztina, Prohászka Zoltán

EGÉSZSÉGES ÉLET

Az egészséges életmód „tisztázandó” kérdései – a PURE tanulmány eredményei	224
--	-----

Vályi Péter

TUDTA ÖN?

A túlsúly és elhízás mértéke gyermek- és serdülőkorban a statisztikai adatok tükrében. Világkörkép	229
--	-----

Kékes Ede

HÁZIORVOSI KÉPZÉS, TOVÁBBKÉPZÉS

Fejezetek egy család életéből	231
-------------------------------	-----

JELENTŐS HAZAI ÉS NEMZETKÖZI VIZSGÁLATOK ÉS METAANALÍZISEK

A polypill stratégia új hajtása: quadpill alkalmazása hypertonia kezdő terápiájában. A Quadpill study	234
--	-----

Várallyay Zoltán

ACE-gátlók vagy ARB-k? Mi a független összehasonlító elemzések eredménye szívelégtelenségben nem szenvedő betegek esetében?	237
--	-----

Benczúr Béla

A JÓ KLINIKAI GYAKORLAT AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

Kezelési lehetőségek és eredményességük a gyermek- és serdülőkori elhízásban	242
--	-----

Simonyi Gábor

TÁRSASÁGI HÍREK

Beszámoló a Magyar Hypertonia Társaság XXV. jubileumi kongresszusáról	244
---	-----

A Magyar Hypertonia Társaság vezetőségének tagjai (2017–2021)	246
---	-----

AZ ORVOSTUDOMÁNY TÖRTÉNETE

A beteg élet nyelve és Korányi filozófiája – a circulus vitiosus hatása és jelenléte	248
--	-----

ÚTMUTATÓ SZERZŐINKNEK	250
-----------------------	-----

REFERÁTUMOK	227
-------------	-----

Tisztelt Olvasóink!

Szeptemberben a Magyar Hypertonia Társaság életében nagy esemény volt: lezajlott 25. Szakmai és Továbbképző Kongresszusunk, melyet rengeteg kiváló külföldi professzor tisztelt meg jelenlétével. Az eseményről részletes, képes beszámolót nyújtunk önöknek új elnökünk (Járai Zoltán) és főtítkáruk (Nemcsik János) tollából. Lapunk olvasói számára mélyreható gondolatokat írt leköszönő elnökünk, *Kiss István* professzor és új elnökünk, *Járai Zoltán* professzor is.

E lapszámunk bevezető összefoglalójában *Farsang* az izolált szisztolés hypertonia III. részében a terápiás lehetőségeket tárgyalja az idős és nagyon idős betegek számára. Ebben a korban is indokolt a kombinált kezelés helyes kiválasztása, a vérnyomáscélértékekben még nincs teljes egyetértés. *Mező* és munkatársai a transzplantációt követő vesefunkció-károsodás leggyakoribb immunológiai okáról, a késői antitestmediált rejekcióról írtak kitűnő összefoglalót, és jelzik, hogy a komplement-rendszer szerepének több aspektusból történő megismerését és vizsgálatát tervezik most indítandó vizsgálatukban. *Simonyi A jó klinikai gyakorlat aktuális kérdései* rovatban a fiatalkori elhízás terápiáját foglalja össze. Véleménye szerint az irodalmi adatok összesítése alapján megállapítható, hogy eredményesen kizárólag életmód-terápiával tudjuk befolyásolni az elhízást, és – a felnőttkori elhízás kezeléséhez hasonlóan – folyamatos erőfeszítést igényel, mivel a kezelés/gondozás abbahagyásakor a „betegség” kiújul. Ehhez csatlakozik *Kékes* világkörképe, melyben bemutatja, hogy milyen mértékű a gyermek- és serdülőkorban az elhízás, illetve ennek folyamatos növekedése az elmúlt évtizedek tükrében. *Vályi* az *Egészséges élet* rovatban ismét rendkívül érdekes új tapasztalatokról számol be a PURE tanulmány kapcsán: A tanulmány eredményei szemben állnak azokkal a jelenlegi ajánlásokkal, amelyek szerint csökkenteni kell a teljes zsír és a telített zsírok fogyasztását. A telített zsírsavak fogyasztásának a csökkentése és szénhidráttal történő helyettesítése kedvezőtlenül hat a lipidszintre, illetve mind a nem cardiovascularis, mind a teljes halálozás esetében a maximálisan előnyös hatás napi 3-4 adag zöldség, gyümölcs, hüvelyes (ami 37,5–50 dkg-nak felel meg) elfogyasztása esetén mutatkozik meg. Bemutatásra kerül az MHT kongresszusán lezajlott EGIS szimpózium „A perindopril alapú fix kombinációk előnyei” összegzése *Farsang, Járay, Ábrahám, Császár* és *Benczúr* segítségével szellemes formában. Részletes beszámolót olvashatunk két jelentős nemzetközi elemzésről *Várallyay* (Polypill stratégia) és *Benczúr* (ACEI vagy ARB?) interpretálásával. Az orvostörténeti részben Korányi Sándor életfilozófiájáról kapunk ízelítőt *Kiss* írása nyomán, melyből egy mondat fejezi ki legjobban az ő gondolkodását: „A betegség neki nem egy bonctani tény következménye volt, hanem bonctani vagy más okból megindult circulus vitiosus az életfolyamatoknak, melyben egyik folyamat megromlása önmaga okát súlyosbítja, vagy egy másik folyamatot ránt circulus vitiosusba.” Most sem nélkülözzük *Vályi* megszokott kitűnő referátumait. Küldünk továbbá szerzőinknek ismét Útmutatót írásaikhoz.

prof. dr. Kékes Ede

Gondolatok az MHT Jubileumi Kongresszusához és üzenet az őrzőknek...

*„A kép hallgat, az emlék mesél,
Emlék nélkül-e kép semmit sem ér,
Ha ez a kép gyűrött lesz és kopott,
Akkor se felejtsd el, hogy voltam,
s talán vagyok...!”*

*„Ne menj előttem, lehet, hogy nem tudlak követni.
Ne menj mögöttem, lehet, hogy nem tudlak vezetni.
Gyere mellettem és legyél a barátom.”*

Súlyos betegség után lábadozva és küzdve írom e sorokat mindenkinek...

A személyes jelenlét akadályoztatottsága miatt, szeretett folyóiratunk hasábjain írásban küldöm el mindazt, amit az MHT XXV. Jubileumi Kongresszusán mondtam volna el. Úgy, hogy akkor körbe vettek volna barátaim, kollégáim, munkatársaim és mindazok, akik 25 éve kísérek és segítenek, támogatnak és alkotnak velem együtt – és tették a Társaságot olyanná és azzá, amit szeptember végén a résztvevők tapasztalhattak.

Egyéves szervező-tervező munka előzte meg éves találkozónkat, és úgy érzem, minden jól sikerült. Mind a külföldi világnagyságok és a hazai kiválóságok első hívásra igent mondtak a részvételre, ami Társaságunk elismerését jelenti és egy kicsit nekem is szólt. A létrehozás pillanatától, a 25 éven keresztüli tevékenységgel együtt, életem kitörölhetetlen részévé vált a Magyar Hypertonia Társaság, a személyesen is ismert, nagyra becsült tagjaival együtt.

Nem szerettem volna búcsúzni, de az első számú vezetői funkció átadásával is új korszakot szerettem volna nyitni a Társaság számára, sokkal szélesebb palettát felállítva a tevékenységekre és a folyamatosan bővülő együttműködésekre. Nagyon sok köszönettel tartozom az elmúlt évtizedekben a Társaságot támogató cégeknek és azon cégvezetőknek, akik megismerkedtek barátságukkal és szeretetükkel is. Köszönöm a Társaság tagjainak tiszteletbeli elnökké választásomat.

Sok dolgunk van, mert a legnagyobb arányú és legtöbb egyént érintő betegség ellen küzdünk, mind a megelőzés, mind pedig a gyógyítás területén. Kockázatsökkentő tevékenységünk eredménye évtizedek múltával mérhető, de a betegeinkkel való kapcsolat az ehhez vezető úton mindennapos. Empátia, elkötelezettség, magas szintű szaktudás jellemzi a hipertónológusokat, ami megnyilvánult példaértékűen a Társaság tagjai és vezetői közötti harmóniában. Kevés szakma mondhatja el ezt évtizedes múltjára visszatekintve.

Büszke vagyok vezetőtársaimra, akik kiválóan helyt álltak a kongresszuson, a programok vezénylésében, ügyes-bajos dolgok megoldásában és a helyettesítésemben. Gratulálok és további sikeres munkát kívánok az újonnan megválasztott vezetőségnek, remélem hosszú ideig figyelhetem még munkájukat.

Mindenkinek köszönöm az aggódó telefonokat és az érdeklődést, nagyon sokat jelentett egy-egy sms vagy üzenet.

Szellemileg türetnél, testileg némiképp korlátozva már próbálgatni fogom a „visszatérést”, számítva a sok-sok segítségre és támogatásra barátaimtól, ismerőseimtől. Több mint tizenöt éve tartó ismeretségünk is felhatalmaz arra, hogy Kornis Mihály gondolatának egy kis részletét megosszam mindenkivel, ami magam számára most éppen útmutató is...

„Mindig most van. Az életednek úgy adhatsz jelentést, ha tisztázod, mit akarsz most csinálni, és miért. És ha egyszer van merszed azt tenni, aminek értelmét látod, akkor megtapasztalod, hogy nem csak máris belevágtál, de most rengeteg időd lesz a megvalósításra is. Sőt, van. Most van időd. Mert ha benne élsz: a most is most marad. Mindig most lesz. Most is most van... Tőled függ, hogy mennyi időd van. Ha gyorsan élsz, de képes vagy magadat lelassítani, ezt először onnan fogod észrevenni, hogy sokkal több időd jut mindenre. Minél kevésbé kapkodsz, annál messzebbre jutsz... Az idő nem zavarhat... Mert aki már érti, nem számolja. Annak örökké most van.” – Kornis Mihály: *Végasztalások könyve*, 2005.

„Magas vérnyomás: hipertónia;
...az érzésem azt mondja, hogy egy talány...”
Németh László

Tisztelt Kollégák!

Nagy tisztelettel és sok szeretettel köszöntöm önöket.

Orvostársaink, Németh László Kossuth-díjas író talányosnak nevezi a magas vérnyomást. Ma már sok mindent tudunk róla. Azonban amikor az író több mint 60 éve, 1954 márciusában e sorokat papírra vetette, még nem volt ismert, hogy a hipertónia populációs szinten a cardiovascularis halálozás legjelentősebb kockázati tényezője. Sőt, azt sem tudtuk még, hogy ez a kockázat összefügg a vérnyomás-emelkedés mértékével, hiszen Framingham első eredményei előtt voltunk. Nem voltak ismertek azok a terápiás céltértékek, amelyeket a kezelés során el kell érni. Ráadásul nem hogy hatékony, de semmilyen értelmes farmakológiai kezelés nem állt a rendelkezésünkre.

Azóta sokat fordult a világ. Hatékony kezelések, fejlett diagnosztika áll a rendelkezésünkre. Ennek ellenére a mérvadó felmérések alapján, a hazánkban élő közel 3,5 millió hipertóniás személy közül 2015-ben kevesebb mint 45% érte el azokat a vérnyomáscéltértékeket, amelyeket az irányelvek javasolnak.

Ezek a számok meghatározzák feladatainkat. Fel kell derítenünk az eddig nem ismert hipertóniásokat, valamint hatékony és az életminőséget nem rontó terápia segítségével növelni kell a vérnyomáscéltértéket elérő betegek számát. Ezzel lehet ugyanis minden mérvadó epidemiológiai kutatás szerint a legjelentősebb mértékben csökkenteni hazánk legjelentősebb halál oka tényezőjét, a szív- és érrendszeri halálozást.

Az eszközök ehhez jórészt rendelkezésünkre állnak, a feladat azonban szoros együttműködést követel. Együttműködést felnőtt- és gyermekorvosok, családorvosok, szakrendelői és kórházi orvosok, belgyógyászok, nefrológusok, kardiológusok és egyéb specialisták között. Szükséges növelni a hipertóniában jártas szakemberek, a hipertónológusok számát. Ehhez szakmai és jogi háttérrel ad a hipertónológus-licencképzés, amely már 2013 óta elérhető hazánkban. Fontos volna, hogy minél több családorvos és belgyógyász kollégánk éljen a lehetőséggel, hogy megszerezze ezt az államilag elismert képesítést.

És persze talán a legfontosabb, hogy a cél érdekében összefogjon beteg és orvos. Ehhez növelni kell az ismereteket a hipertóniáról, és annak kezeléséről a társadalom egészében. Társaságunk jelentősen fokozni kívánja ez irányú aktivitását a jövőben. Korrekt, szakmailag magas szintű betegedukáció nélkül nem lehet sikerre vinni céljainkat.

Ennek a feladatnak az elvégzéséhez, ehhez az együttműködéshez kérem a Magyar Hypertónia Társaság elnökeként az önök segítségét.

dr. Járai Zoltán,
a Magyar Hypertónia Társaság elnöke

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

Izolált szisztolés hypertonia III. Terápia idős és nagyon idős korban

FARSANG Csaba

ÖSSZEFOGLALÁS Időskorúakban (>65 év) és a nagyon idősokban (>80 év) végzett klinikai vizsgálatok bőségesen szolgáltatnak adatokat a kezelésre vonatkozóan. Egyértelmű, hogy a betegek túlnyomó többségében kettős vagy hármas gyógyszer-kombinációt kell alkalmaznunk, zömmel fix kombinációkat az adherencia/perzisztencia javítása érdekében. A legújabb európai (ESH/ESC, MHT) irányelvek a DIU-t, ACEi-t vagy ARB-t, CCB-t ajánlják a kombinációra, és speciális esetben a DIU és BBL adását is javasolják. A vérnyomás célértéke <140 Hgmm, de a nagyon idősokban <150 Hgmm. Néhány vizsgálatban még alacsonyabb célértéket jelölnek meg (120 Hgmm), de fontos az előnyök/hátrányok mérlegelése. Ennek alapján a 130 Hgmm körüli szisztolés vérnyomás tűnik optimálisnak, ha az idős betegek jól tolerálják.

Kulcsszavak: izolált szisztolés hypertonia, patofiziológia, prevalencia, antihipertenzív terápia, időskorúak, nagyon idősok

Therapy of isolated systolic hypertension III.

Farsang Cs, MD, PhD

SUMMARY In the elderly and very elderly (>80 yrs), a wealth of data from large clinical trials are available, showing the necessity of treatment mostly with drug combinations – fix-combinations are preferred for increasing the adherence/persistence to therapy. Using diuretics, ACE-inhibitors/ARBs with calcium antagonists, and in special cases diuretics and beta blockers are also suggested by recent European guidelines (ESH, HSH). The target is <140 mmHg, but in octogenarians <150 mmHg. Some studies are pressing for even lower SBP (to around 120 mm Hg), but it seems to be wise to balance advantages/disadvantages, so the optimal SBP may be around 130 mmHg.

Keywords: isolated systolic hypertension, pathophysiology, prevalence, antihypertensive therapy, elderly, very elderly

Szt. Imre Egyetemi Oktatókórház,
Budapest

Levelezési cím:

Prof. dr. Farsang Csaba,
1115 Budapest, Tétényi u. 12–16.
Telefon: +36 (1) 464-8722,
e-mail: hunghyp@t-online.hu

Hypertonia és Nephrologia
2017;21(5):211-6.

Terápia

Ha a vérnyomáscsökkentő kezelés hatására a DBP nagymértékben csökken, akkor a CV események gyakorisága megnő, ezért az SBP-t csak óvatosan kell csökkenteni (57). Az antihipertenzív terápia célja időskorúakban a megelőzésen kívül az, hogy késleltessük és csökkentjük a szív, az erek, az agy és a vese károsodását, ezáltal csökkentsük a CV morbiditást és mortalitást. Figyelemmel kell lenni az egyéb betegségekre (például prostatahypertrophia) és a gyakori gyógyszer-interakcióra (58, 59).

A *Felodipine Event Reduction (FEVER)* vizsgálat alcsoportanalízise azt mutatta, hogy az SBP 140 Hgmm alá csökkentése az I. fokozatú, szövődménymentes hypertóniásokban előnyös (60, 61).

Nem gyógyszeres kezelés

Az életmód-változtatás (sófogyasztás csökkentése, sok zöldség és gyümölcs) időskorban is nagyon fontos. Klinikai vizsgálatok bizonyították az elhízott és a kövér betegekben a testsúlycsökkentés és a fizikai aktivitás fokozásának, valamint a dohányzás elhagyásának kedvező hatását (1).

Gyógyszeres kezelés

Ha a nem gyógyszeres terápia nem hatásos (időskorban a compliance csökken), akkor szükséges a vérnyomást gyógyszer(ek)kel beállítani. A legújabb terápiás útmutatók szerint a gyógyszeres kezelés indokolt, ha a vérnyomás 140–160 Hgmm között van, ha egyéb rizikófaktorok (társbetegségek), szövődmények (diabetes, ISZB, balkamra-hypertrophia, CKD) is

Rövidítések

ACCOMPLISH: Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension
 ACE: angiotenzinkonvertáló-enzim
 ARB: angiotenzin AT-1-receptor-antagonista
 BBL: β -receptor-blokkoló
 BP: vérnyomás
 BPLTTC: Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration
 CCB: kalciumcsatorna-gátló – kalciumantagonista
 CHD: coronaria-szívbetegség
 CHEP: Canadian Hypertension Educational Programme
 CHF: pangásos szívelégtelenség
 CKD: krónikus vesebetegség
 cPP: centrális PP
 cSBP: centrális SBP
 CV: cardiovascularis
 CVD: cardiovascularis betegség
 DALY: disability-adjusted life-years
 DBP: diasztolés vérnyomás
 DIU: diuretikum
 eGFR: estimated glomerular filtration rate
 ESC: European Society of Cardiology
 ESH: European Society of Hypertension
 EUROPA: EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease
 EWPHE: European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly
 HOPE: Heart Outcomes Prevention Evaluation
 HR: hazard ratio
 HYVET: Hypertension in the Very Elderly Trial
 INSIGHT: International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment
 INVEST: international verapamil SR/trandolapril study
 ISH: izolált szisztolés hipertónia
 JNC: Joint National Committee
 LIFE: Losartan Intervention For Endpoint Reduction
 MI: myocardialis infarktus
 MRC: Medical Research Council
 NORDIL: Nordic diltiazem
 NSAID: nem szteroid gyulladásgátló gyógyszer
 NT: normotonia
 PP: pulzusnyomás
 PROGRESS: Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study
 PAA: pulzushullám terjedési sebessége
 RAAS: renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer
 RAS: renin-angiotenzin rendszer
 RCT: randomizált kontrollált vizsgálat
 RR: relatív kockázat
 SAVE: Survival and Ventricular Enlargement
 SBP: szisztolés vérnyomás
 SCOPE: Study on COgnition and Prognosis in the Elderly
 SHEP: Systolic Hypertension in the Elderly Program
 SNS: szimpatikus idegrendszer
 SOLVD: Studies of Left Ventricular Dysfunction
 SPRINT: Systolic Blood Pressure Intervention Trial
 STONE: Shanghai trial of nifedipine in the elderly
 Syst-China: Systolic Hypertension in China
 Syst-Eur: Systolic Hypertension in Europe
 WCH: fehérköpeny-hypertónia
 WHO-ISH: World Heart Organization – International Society of Hypertension

kimutathatók. A kezelést kis dózissal, a betegek többségében kombinációval (fix kombinációk előnyben részesítendőek) kell kezdeni és a dózisokat lassan kell növelni a célérték eléréséig. Gondolni kell a gyógyszer-interakciókra is (1, 62–64).

A gyógyszeres kezelés protektív hatását ISH-betegekben is számos nagy klinikai vizsgálat igazolta. Egyik metaanalízis szerint az aktív kezelés 13%-kal csökkentette az ösztörtalitást, 26%-kal az összes hipertóniás szövődményt, 30%-kal a stroke és 23%-kal a coronariaeseményeket.

A legkedvezőbb hatás azon 70 évnél idősebb betegekben volt, akiknél a PP a legnagyobb volt, illetve azoknál, akik már valamilyen cardiovascularis szövődményt elszenvedtek, és akikben a PP kórosan nagy volt (23).

Hypertónia nagyon idős (80+) korban

Sok vizsgálat igazolta az antihipertenzív kezelés kedvező hatását ebben a korcsoportban is. Meggyőző bizonyítékot szolgáltatott a *Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET)* vizsgálat. Az indapamid + perindopril kombináció szignifikánsan csökkentette a stroke és a szívelégtelenség (ITT analízis), az ösztörtalitás és a CV mortalitás, valamint a CV események (per protokoll analízis) gyakoriságát (65). A vizsgálat folytatásakor (nyílt vizsgálatban) kapott adatok a betegek mindegyike aktív kezelést kapott. Ennek eredményeképpen a korábbi különbség a stroke és a CV események gyakoriságában megszűnt, de szignifikáns különbség volt az ösztörtalitásban és a CV mortalitásában. Szerzők következtetése szerint a nagyon idős hipertóniás betegekben is előnyös a hosszú távú kezelés (66, 67).

A célvérnyomás tekintetében jelentős vita alakult ki a *Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT)* vizsgálat (68, 69) publikálását követően. A vizsgálat eredményei részben az alkalmazott vérnyomásmérési módszer („unattended”), mely kizárta a fehérköpeny-reakciót, részben a megmagyarázatlan eredmények: az intenzív ágon nem csökkent a stroke, az alacsonyabb ágon nem volt különbség az intenzív és a hagyományos ág között azokban a betegekben, akikben a vizsgálat kezdetekor már volt CV esemény vagy CKD. Az intenzív ágon több ACEI/ARB-t, DIU-t és CCB-t kaptak a betegek, ezért nem világos, hogy a CV események gyakoriságának csökkenése a nagyobb, preventív hatású gyógyszerdózisoknak, vagy az alacsonyabb vérnyomásnak köszönhető. A primer végpontban mutatkozott előnyös, szignifikáns eltérés valószínűleg a DIU/ACE/ARB dózisok növelése következtében csökkent szívelégtelenség-gyakoriság következménye. Etikai problémát vethet fel az is, hogy a vizsgálat kezdetekor a jól kezelt betegekben csökkentették a gyógyszerek (főleg a diuretikumok) adását, hogy elérjék a magasabb célvérnyomást. Az intenzív ágon gyakoribbak voltak a súlyos nemkívánatos események (például CKD, dialízis). Általános vélemény az, hogy egy vizsgálat alapján nem kell a terápiás irányelveket megváltoztatni (70–72).

Egy közelmúltban publikált *Ontario Survey on the Prevalence and Control of Hypertension* vizsgálatban azonos vérnyomásmérési módszer esetén 2551 beteg adatait elemezték 20–79 éves populációban. Az idős betegek túlnyomó többsége (93%-a) ISH-ban szenvedett. A betegekben sikerült a SPRINT-hez hasonló célértéket elérni.

Az ABPM alkalmazása a vizsgálatokban segíthet az eredmények jobb interpretációjában (73).

Egy metaanalízis szerint (6701 beteg, életkor 80+, 3617 antihipertenzív terápiát kapott) a mortalitás csökkenése azokban volt a legjelentősebb, ahol a vérnyomás csökkenése a legkisebb mértékű volt. Itt a stroke gyakorisága 35%-kal, a CV eseményeké 27%-kal, a szívéltelenségé 50%-kal csökkent (74).

Százhuszonhárom vizsgálat 613 815 betege adatainak metaregressziós analízise kimutatta, hogy a CV események kockázatának csökkenése a vérnyomás csökkenésével arányos volt. Minden 10 Hgmm-es vérnyomáscsökkentés a nagy CV események gyakoriságát 20%-kal, a coronariaeseményekét 17%-kal, a stroke-ét 27%-kal, a szívéltelenséget 28%-kal, az összmortalitást 13%-kal csökkentette. A vese-funkciót az SBP csökkentése nem rontotta (75).

Egy újabb metaanalízisben 17 vizsgálat 55 163 betegének adatait elemezték és megbecsülték a legkedvezőbb kockázatsökkentéshez és a legkevesebb nemkívánatos eseményhez tartozó vérnyomásértéket. Ha az SBP <120 Hgmm volt, akkor a stroke és az AMI kockázata szignifikánsan kisebb volt, az SBP <140 vagy <150 vagy <160 Hgmm-es csoporthoz viszonyítva. Nem volt különbség a z említett vérnyomás-csoportok között az összhalálozás, a CV halálozás és a szívéltelenség tekintetében. Figyelemre méltó, hogy a <120 Hgmm-es csoportban a nemkívánatos események gyakorisága szignifikánsan nagyobb volt, mint a magasabb SBP esetén. Az előnyös és a hátrányos eseményeket tekintve a legkedvezőbb SBP-t <130 Hgmm-ben jelölték meg (76).

Gyógyszerek kiválasztása

A megfelelő antihipertenzív szerek kiválasztása a patofiziológiai (vesefunkció, a máj vérátáramlása, a test zsírtartalma, az izomtömeg csökkenése, a baroreflex csökkenése) és farmakológiai (például adrenerg és angiotenzinerg receptorok denzitása és érzékenysége), időskorban bekövetkező változások figyelembevételével történjen (64, 77). Például az orthostaticus hipotenzió fokozódhat a vasodilatátorok, az α_1 -adrenoceptor-blokkolók és a tiazidok alkalmazásakor (utóbbiak hyponatraemiát is okozhatnak). A sinuscsomó aktivitásának csökkenése bradycardiával jár, ezért a BBL-ek és a nem dihidropiridin típusú CCB-k (verapamil, tiopamil, diltiazem) dózisát csökkenteni kell. Időskorú betegek kezelésekor a terápiás adherencia csökkenésére is gondolni kell (64, 78).

Számos vizsgálat, például a *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration (BPLTTC)* (79) és a *HYVET* bizonyította, hogy ha az SBP 160 Hgmm, a vérnyomás csökkentése kedvező hatású. A terápiás irányelvek a vérnyomás csökkentés mértékét hangsúlyozzák a gyógyszerek hatásmechanizmusával szemben (1).

Diuretikumok és β -blokkolók

A diuretikumok kedvező hatását időskorú hipertóniásokban már a korai klinikai vizsgálatok igazolták. Később derült ki, hogy a tiazidoknak kedvezőtlen metabolikus

hatásai vannak: hyponatraemiát és hypokalaemiát okozhatnak, fokozzák a plazmában a trigliceridek és a húgysav koncentrációját, ezért az arra hajlamos egyénekben köszvényes rohamot provokálhatnak, és csökkentik az inzulin-érzékenységet. A hyponatraemia miatt fokozódik az orthostaticus vérnyomáscsökkentésre való hajlam. Ezzel szemben a mineralokortikoidreceptor-antagonisták (különösen ACEI-vel, ARB-vel és β -blokkolókkal együtt adva) hyperkalaemiát okozhatnak. Indikáltak a terápiarezisztens hypertóniás betegek kezelésére más antihipertenzívumokkal együtt adva (80–84).

Az *European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly (EWPHE)* vizsgálatban 840 hypertóniás (vérnyomás: 160/90–239/119 Hgmm) betegben (életkor 60 év) a hétéves követés során a placebóval összehasonlítva a *hydrochlorothiazid* (HCTZ; 25–50 mg) plusz *triamteren* (50–100 mg), szükség esetén *metildopával* (500 mg) kiegészítve a vérnyomást 19/5 Hgmm-rel, a CV események gyakoriságát 29/1000 betegévvél jobban csökkentette a CV halálozás 38%-kal csökkent (85).

A *Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP)* vizsgálatban 4,736 ISH-beteg (életkor 60 év, vérnyomásátlaguk 160–219/<90 Hgmm) random *chlorthalidont* (12,5 mg, szükség esetén 25–50 mg atenolollal kiegészítve) vagy placebót kapott 4,5 évig. Az aktív terápia hatását a placebóval összevetve a CV események (stroke, MI és HF) gyakorisága szignifikánsan csökkent, de a mortalitás nem tért el. A vizsgálat befejezését követően a 22 évig tartó utánkövetés során aktív terápiát kaptak a betegek. Ennek hatására a várható élettartam szignifikánsan meghosszabbodott (30, 83, 86).

A korábban már említett *HYVET* vizsgálatban (célvérnyomás <150/80 Hgmm) *perindopril*t (2–4 mg) vagy placebót alkalmaztak. Két év során a placebóval összehasonlítva az aktív csoportban a vérnyomás 15,0/6,1 Hgmm-rel lett alacsonyabb, a stroke 30%-kal, a halálos stroke 39%-kal az összmortalitás 21%-kal a CV mortalitás 23%-kal a szívéltelenség 64%-kal csökkent. Fontos megjegyezni, hogy a súlyos nemkívánatos események száma az aktív csoportban szignifikánsan kisebb (358 vs. 448) volt, mint a placebocsoportban. A dementia és a kognitív funkció nem különbözött (65, 87, 88).

A mineralokortikoidreceptor-antagonista (MRA) *spironolacton* alkalmazásakor a vesefunkciókat és a szérum elektrolitek koncentrációját ellenőrizni kell.

Az *MRC elderly* vizsgálatban 4396 hypertóniás beteg (életkor 65–74 év) random szelektálva DIU-t vagy BBL-t kapott 5,8 évig. A vérnyomás nem különbözött a két csoportban, ennek ellenére csak a DIU-kezeléskor csökkent szignifikánsan a stroke, a coronariaesemények és az összes CV esemény gyakorisága. A BBL tolerabilitása rosszabb volt, itt a vizsgálatból a betegek 63%-a kiesett (89).

Tíz vizsgálat (16 154 hypertóniás beteg, életkor 60 év) adatainak metaanalízise szerint a DIU-kezelés superior volt a BBL-lel szemben a stroke, a coronariabetegség, a CV mortalitás és az összmortalitás tekintetében (84, 89, 90).

Egy metaregressziós analízis (123 vizsgálat, 613 815 beteg) adatai szerint a többi antihipertenzív szerrel össze-

használva a BBL-ek inferioritása bizonyítottan tekinthető, mert kevésbé csökkentik a centrális vérnyomást, a major CV eseményeket, a stroke és a veseelégtelenség gyakoriságát (75).

Meg kell azonban jegyezni, hogy bizonyos esetekben, amikor a BBL-ek a társbetegség miatt indikáltak (coronariabetegség, szívelégtelenség, szenilis tremor, bizonyos aritmiák esetén a BBL-ek időskorban is indikáltak. A BBL-k indikációját MI után a stent + dilatáció elterjedése óta újabb vizsgálatok megkérdőjelezzik, mert ilyenkor nem csökkentik a CV mortalitást.

Kalciumcsatorna-blokkolók

A kalciumcsatorna-blokkolók (CCB), más néven kalciumantagonisták, ISH esetén is jól tolerálható gyógyszerek. Sok időskorú beteg bevonásával végeztek randomizált, kontrollált vizsgálatot. Ezekben a betegekben fokozott volt az artériás stiffness és csökkent az artériás compliance. A CCB-k kedvező hatása igazolódott a centrális vérnyomás csökkentésében is (91).

A *Shanghai Trial Of Nifedipine in the Elderly (STONE)* vizsgálatban a nifedipin jelentősen csökkentette a CV végpontokat (CV események és stroke mortalitás) időskorú betegekben (92).

A *Nordic Diltiazem (NORDIL)* prospektív, randomizált, nyílt, vak végpontú (PROBE) vizsgálatban 10 881 betegben (életkor: 50–74 év) alkalmaztak diltiazemet vagy BBL és DIU kombinációt. A BBL + DIU-val kezelték a vérnyomáscsökkenés nagyobb mértékű volt (23,3/18,7 Hgmm), mint a diltiazemmel kezeltékben (20,3/18,7 Hgmm), ennek ellenére az elsődleges végpontban (halálos és nem halálos stroke, MI, és egyéb CV halál) nem volt szignifikáns különbség. Fontos megjegyezni, hogy a diltiazemmel kezeltékben kevesebb stroke (159) volt, mint a BBL+DIU-val kezelt csoportban (196) (93).

A *Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur)* kettős vak, randomizált vizsgálatban 4695 ISH-ban szenvedő beteget (életkor: 60+ év, vérnyomás: 160–219/<95 Hgmm) vontak be, akik vagy nitrendipint (szükség esetén + enalapril és HCTZ-t is), vagy placebót kaptak. A nitrendipinnel kezeltékben a stroke (42%-kal) kevesebb volt, mint a placebóval kezeltékben. Az MI-ban nem volt szignifikáns különbség, de a tendencia a nitrendipin előnyét feltételezte (94, 95). A nitrendipinnel kezeltékben csökkent a kognitív diszfunkció gyakorisága is (96).

A *Systolic Hypertension in China (Syst-China)* vizsgálatban a placebóval összehasonlítva a nitrendipin hatására szignifikánsan kisebb volt az összes stroke-ok száma (38%-kal), a stroke mortalitás (58%-kal), az ölmortalitás (39%-kal), a CV mortalitás (39%-kal és a halálos + nem halálos CV események (37%-kal) gyakorisága (97).

Az *International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT)* vizsgálatban 11 000 nagy CV kockázatú (diabetes, hypercholesterinaemia, ISZB) beteget (életkor 66+ év) kezeltek vagy nifedipine GITS-szel, vagy HCTZ-vel. A vizsgálatba számos ISH-beteget is bevontak, akikben a nifedipine GITS hatása nagyobb volt, mint a nem-ISH csoportban. Érdekes, hogy a dohányzó

atheroscleroticus csoportban az SBP csökkenése nagyobb mértékű volt, mint a nemdohányzóknál (98).

Összehasonlító vizsgálatokban kimutatták, hogy idős betegekben az amlodipin hatása jelentősebb volt, mint az egyéb vérnyomáscsökkentővel kezeltékben (99).

Az *International verapamil SR/trandolapril studyban (INVEST)* két kezelési stratégiát hasonlítottak össze: a betegek random szelektálva vagy atenololt, vagy verapamilt kaptak, s szükség esetén a kezelést előre meghatározott terv szerint egyéb szerekkel is kiegészíthették. A BBL-csoportban a szívfrekvencia kisebb volt, mint a verapamillal kezeltékben, azonban az ölmortalitásban, az MI- és stroke-gyakoriságban nem volt különbség a két betegcsoport adataiban (100).

Egy metaregressziós analízisben 123 vizsgálat 613 815 betegének adatait elemezve a stroke prevenciójában megállapították a CCB kezelés szuperioritását egyéb antihipertenzív szerekkel szemben, azonban a szívelégtelenség tekintetében a CCB-kezelés inferior volt, a DIU pedig szuperior az egyéb vérnyomáscsökkentő csoportokkal összehasonlítva (75).

Angiotenzinkonvertáló-enzimet gátlók

Annak ellenére, hogy az angiotenzin-II-vérszint időskorúakban alacsonyabb, mint fiatalokban, az ACE-gátlók hatása ekkor is jelentős a szívelégtelenségben és/vagy az ISZB-ben szenvedő betegek kezelésében és CV prevenciójában. Nagyszámú beteg bevonásával végzett számos (köztük több hazai) vizsgálat (ACCORD, ADVANCE, AIRE, AIREX, ALLHAT, APRIL, ASCOT-BPLA, ATLAS, BANFF, BENEDICT, CASSIS, CONSENSUS I és II, EDICTA, EUCLID, EUROPA, FAMIS, GISSI-3, HAMLET, HOPE, HOPE-two, HOPE-3, HOPE-SECURE, HYVET, IMAGINE, INVEST, ISIS-4, LAURA, MHFT, MICRO-HOPE, ONTARGET, PEACE, PERSUADFE, PERTINENT, PREAMI, PREMIER, PROCOPA, PROGRESS, QUO VADIS, QUIET, REIN, REIN-2, SAVE, SMILE vizsgálatok sorozat, SOLVD, TRACE, TREND, TRIS, PARIS, PART-2, PEACE, PROGRESS, VERITAS, V-HeFT-II...) bizonyította az ACE-gátlók terápiás és preventív (ramipril, perindopril) hatását (többnyire kombinációban alkalmazva) a szövődményes és társbetegségekkel (post-AMI, diabetes, CKD, atherosclerosis...) társult időskorú hipertóniás betegekben is (101–104). Az ACE-gátlók hatását ISH-betegekben még nem tanulmányozták kontrollált, randomizált, összehasonlító vizsgálatokkal (63).

Angiotenzin-II AT-1-receptor-antagonisták

Az angiotenzin-II AT-1-receptor-antagonisták (ARB) kedvező hatásait fiatal- és időskorú betegekben egyaránt számos vizsgálat bizonyította (ACCESS, ALPINE, ARAMIS, ATHOS, CALM-I és II, CATCH, CHARM, DETAIL, ECOS, ELITE I és II, ESPRIT, IDNT, INCLUSIVE, IRMA-2, LIFE, MARVAL, MOSES, NICE, ONTARGET, OPTIMAAL, PRISMA, REGAAL, RENAAL, RESOLVD, SCOPE, SILVHIA, ValHeFT, VALIANT, ValPREST, ValSYST, VALUE, VALVACE, V-HeFT). Az ARB-k hatását

több vizsgálatban tanulmányozták ISH-ban szenvedő betegekben is.

ISH-betegekben a losartan vérnyomáscsökkentő hatása nem különbözött az atenolólétól, de szignifikánsan kevesebb mellékhatása volt (105).

A *Losartan Intervention For Endpoint Reduction (LIFE)* vizsgálatban 9193 balkamra-hypertrophias betegben (életkor 55–80 év) a losartan közel azonos vérnyomáscsökkentő effektusa mellett szignifikánsan hatásosabb volt, mint az atenolol (mindkét szer szükség esetén HCTZ-vel kombinálva) a CV események (kiemelkedően a stroke) prevenciójában. Az AMI gyakorisága nem tért el (106). A vizsgálatba bevont ISH-betegekben (kor: 67+ év) a losartan CV preventív hatása (CV mortalitás, nem halálos stroke, nem halálos AMI), mint a fiatalabbakban (107, 108). Főleg a LIFE vizsgálat eredményei alapozták meg a losartan indikációját a stroke prevenciójára balkamra-hypertrophias hypertoniás betegekben.

A *Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE)* vizsgálat egyik alvizsgálatában a candesartan stroke-preventív hatása is igazolódott (109). A tanulmányba bevont ISH-betegben igazolódott a candesartan kognitív diszfunkciót csökkentő hatása (110, 111).

A *Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension Study PROBE* tervezésű vizsgálatba 70 évnél idősebb ISH-beteket vontak be. Nem volt szignifikáns különbség a primer végpontban (hirtelen halál, összes stroke, összes MI, szívelégtelenség okozta halál, egyéb CV halál, nem tervezett CV betegség miatti kórházi kezelés), ha a valsartan-kezeléskor (40–160 mg naponta, szükség esetén CCB vagy DIU hozzáadásával) a vérnyomás <140 Hgmm-re csökkent, mint akkor, ha csak 140–150 Hgmm közötti értékre csökkent (112).

α -1-adrenoceptor-antagonisták és „centrálisan ható” vérnyomáscsökkentők

Az α -1-adrenerg receptorokat blokkoló szerek alkalmazása a férfiakban időskorban gyakori benignus prostatahypertrophia esetén indokolt. Fontos megjegyezni, hogy fokozhatják az orthostaticus vérnyomáscsökkenést főleg tiazidokkal együtt adva. Nincsenek randomizált, kontrollált, vagy hosszú távú betegkövető vizsgálatokra vonatkozó adatok a gyógyszercsoport alkalmazásáról ISH-betegekben.

Az úgynevezett „centrálisan ható” vérnyomáscsökkentők közül a clonidint hazánkban már nem alkalmazzuk. A specifikusan az I_1 imidazolinreceptor-agonisták (moxonidin, rilmenidin) elsősorban kombinációban alkalmazan-

dók, noha a rilmenidin vérnyomást, balkamra-hypertrophiát, inzulinrezisztenciát és microalbuminuriát csökkentő hatását klinikai vizsgálatok bizonyították. Randomizált vizsgálatok ISH-ban nem történtek e szerekkel.

Gyógyszer-kombinációk

Időskorú betegekben, így ISH-ban is a legtöbb beteg a vérnyomás megfelelő beállítására vérnyomáscsökkentő gyógyszer-kombinációt igényel (1). Az ISH-betegekben végzett vizsgálatokban (lásd előbb!) általában a vezető szer adását szükség esetén egyéb vérnyomáscsökkentővel is kiegészítették, hogy a célvérnyomást elérjék.

E kombinációkat összehasonlító tanulmányokból kiemelem az *Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH)* vizsgálatot, mert ebben két, azonos ACE-gátló (benazepril) + eltérő második szer (amlodipin vagy DIU) fix kombinációjának hatását hasonlították össze 11 500 hypertoniás betegben. A betegek 66%-a 65 évnél idősebb, 41%-a 75 évnél idősebb volt. A vizsgálat kombinált primer végpontja: CV események és halálozás, nem halálos MI, nem halálos stroke, angina pectoris miatti kórházi kezelés, hirtelen halál resuscitációval, coronaria-revascularisatio. A két fix kombináció vérnyomáscsökkentő hatása nem különbözött, de az ACE-gátló + amlodipin kombinációval kezelt betegekben szignifikánsan kisebb (19,6%-kal) volt a primer végpontok kockázata. Ugyanitt a CV halálozás 21,2%-kal, a nem halálos MI, a nem halálos stroke rizikója (szekunder végpont) és a CV események kockázata (17,4%-kal) is kisebb volt (113).

Fontos kiemelni, hogy idős korban, így ISH esetén is nem csak a betegek terápiához való csökkenése, hanem a kezelőorvosok sem mindig hajlamosak követni a terápiás irányelvek javaslatát (orvosi inertia). A fix kombinációk (=single pill combinations: SPC) alkalmazása emiatt nem csak a betegeknek, hanem az orvosoknak is előnyös.

Következtetések

Az időskorú és a nagyon idős ISH-betegek kezelésére elsősorban a dihidropiridin típusú, hosszú hatástartamú CCBk, a DIU-k, az ACE-gátlók/ARBk alkalmazása javasolt, leggyakrabban kombinációban, lehetőleg fix kombinációban. A BBL preventív hatása ezeknél kisebb, ezért csak speciális indikáció (például ISZB, szívelégtelenség) esetén ajánlottak.

IRODALOM

58. Duprez D. Treatment of isolated systolic hypertension in the elderly. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2012;10:1367-73.
59. Tinetti ME, Han L, Lee DS, et al. Antihypertensive medications and serious fall injuries in a nationally representative sample of older adults. *JAMA Intern Med* 2014;174:588-95.
60. Liu L, Zhang Y, Liu G, et al. for the FEVER Study Group. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005;23:2157-72.
61. Zhang Y, Zhang X, Liu L, Zanchetti A. Is a systolic blood pressure target <140 mmHg indicated in all hypertensives? Subgroup analyses of findings from randomized FEVER trial. *Eur Heart J* 2011;32:1500-8.
62. Chobanian AV. Clinical practice: isolated systolic hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2007;357:789-96.
63. Tonkin A, Wing L. Management of isolated systolic hypertension. *Drugs* 1996;51:738-49.
64. Mangoni, AA Jackson SH. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57:6-14.

65. Beckett NS, *et al.* Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887-98.
66. Beckett NS, *et al.* Immediate and late benefits of treating very elderly people with hypertension: results from active treatment extension to Hypertension in the Very Elderly randomised controlled trial. *BMJ* 2012;344:d7541 doi: 10.1136/bmj.d7541 doi: 10.1136/bmj.d7541 (Published 4 January 2012).
67. Mancía G. Antihypertensives in octogenarians. Treatment has lasting benefits. *BMJ* 2012;343:d7293. doi: 10.1136/bmj.d7293.
68. Wright JT Jr. for the SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103-16.
69. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, *et al.* for the SPRINT Research Group. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged 75 years: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:2673-82.
70. Mancía G, Kjeldsen SE. Adopting Systolic Pressure Intervention Trial (SPRINT)-like office blood pressure measurements in clinical practice. Editorial comment. *J Hypertens* 2017;35:471-2.
71. Rocco MV, Alfred K, Cheung AK. A SPRINT to the finish, or just the beginning? Implications of the SPRINT results for nephrologists. *N Engl J Med* 2015;373:2103-16.
72. Fodor JG, Baker P, Chen Li. On-treatment blood pressures of older hypertensive patients in Canada: implications for Systolic blood Pressure Intervention Trial. *J Hypertens* 2017;35:621-6.
73. Filipovsky J, Seidlerová J, Kratochvíl Z. Automated compared to manual office blood pressure and to home blood pressure in hypertensive patients. *Blood Press* 2000;25:228-34.
74. Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Wright JM, *et al.* Treatment of hypertension in patients 80 years and older: the lower the better? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2010;28:1366-72.
75. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, *et al.* Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet online* 2015 Jan. doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
76. Lin P. Optimal Systolic Blood Pressure Target After SPRINT. *Amer H Med* 2017. doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.01.004
77. Fagard RH, Staessen JA, Lutgarde T, *et al.* Response to antihypertensive therapy in older patients with sustained and nonsustained systolic hypertension. *Circulation* 2000;102:1139-44.
78. Goldberg RM, Mabee J, Chan L, Wong S. Drug-drug and drug-disease interactions in the ED: analysis of a high-risk population. *Am J Emerg Med* 1996;14:447-50.
79. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiologic studies. *BMJ* 2009;338:b1665.
80. Savage PJ, Pressel SL, Curb JD, *et al.* Influence of long-term, low-dose, diuretic-based, antihypertensive therapy on glucose, lipid, uric acid, and potassium levels in older men and women with isolated systolic hypertension: the Systolic Hypertension in the Elderly Program. SHEP Cooperative Research Group. *Arch Intern Med* 1998;158:741-51.
81. Franze LV, Pahor M, Di BM, *et al.* Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *J Hypertens* 2000;18:1149-54.
82. Avanzini F, Alli B, Betteli G, *et al.* Antihypertensive efficacy and tolerability of different drug regimes in isolated systolic hypertension in the elderly. *Eur Heart J* 1994;14:206-12.
83. Kostis JB, Pressel SL, Cutler JA, *et al.* Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1997;278:212-6.
84. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are β -blockers efficacious as first line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA* 1998;279:1903-7.
85. Amery A, *et al.* Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet* 1985;1:1349-54.
86. Kostis JB, Cabrera J, Cheng JQ, *et al.* Association between chlorthalidone treatment of systolic hypertension and long-term survival. *JAMA* 2011;306:2588-93.
87. Perry HM Jr, Davis BR, Price TR, *et al.* Effect of treating isolated systolic hypertension on the risk of developing various types and subtypes of stroke: the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 2000;284:465-71.
88. Peters R, Beckett N, Forette F, *et al.* HYVET investigators. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:683-9.
89. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ* 1992;304:405-12.
90. Fleg JL, Aronow WS, Frishman WH. Cardiovascular drug therapy in the elderly: benefits and challenges. *Nat Rev Cardiol* 2011;8:13-28.
91. Williams B, Lacy PS, Thom SM, *et al.* Differential impact of blood pressure lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006;113:1213-25.
92. Gong L, Zhang W, Zhu Y, *et al.* Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J Hypertens* 1996;14:1237-45.
93. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, *et al.* Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000;29:356:359-65.
94. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, *et al.* Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997;350:757-64.
95. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, *et al.* Effects of immediate versus delayed antihypertensive therapy on outcome in the Systolic Hypertension in Europe Trial. *J Hypertens* 2004;22:847-57.
96. Forette F, Seux ML, Staessen JA, *et al.* Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998;352:1347-51.
97. Wang, JG, Staessen JA, Gong L, Liu L. Chinese trial on isolated systolic hypertension in the elderly. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *Arch Intern Med* 2000;160:211-20.
98. Mancía G, Ruilope L, Palmer C, *et al.* Effects of nifedipine GITS and diuretics in isolated systolic hypertension - a subanalysis of the INSIGHT study. *Blood Pressure* 2009;13:310-5.
99. Ostrowski M, Zanchetti A, Nikfar S, *et al.* The effect of hypertension pharmacotherapy in older adults. The results of a meta-analysis of 11 randomized control trials with 40325 patients. European Society of Cardiology (ESC) 2014 Congress; September 3, Barcelona, Spain. Abstract 658.
100. Kollock R, Legler UF, Champion A, *et al.* Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the International Verapamil SR/Trandolapril study (INVEST). *Eur Heart J* 2008;29:1327-34.
101. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
102. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, *et al.* Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:669-77.
103. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICROHOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-9.
104. Fox KM. EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362(9386):782-8.
105. Farsang C, Garcia-Puig J, Niegowska J, *et al.* The efficacy and tolerability of losartan versus atenolol in patients with isolated systolic hypertension: Losartan ISH Investigators Group. *J Hypertens* 2000;18:795-801.
106. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, *et al.* Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359:995-1003.
107. Ruwald AC, Westergaard B, Sehested T, *et al.* Losartan versus atenolol-based antihypertensive treatment reduces cardiovascular events especially well in elderly patients: the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) study. *J Hypertens* 2012;30:1252-9.
108. Kjeldsen SE, Dahlöf B, Devereux RB, *et al.* Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention For Endpoint Reduction (LIFE) substudy. *JAMA* 2002;288:1491-8.
109. Papademetriou V, Farsang C, Elmfeldt D, *et al.* for the SCOPE Study Group. Stroke Prevention With the Angiotensin II Type 1-Receptor Blocker Candesartan in Elderly Patients With Isolated Systolic Hypertension. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1175-80.
110. Skoog I, Lithell H, Hansson L, *et al.* Effect of baseline cognitive function and antihypertensive treatment on cognitive and cardiovascular outcomes: Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *Am J Hypertens* 2005;18:1052-9.
111. Saxby BK, Harrington F, Wesnes KA, *et al.* Candesartan and cognitive decline in older patients with hypertension: a substudy of the SCOPE trial. *Neurology* 2008;70:1858-66.
112. Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, *et al.* Target Blood Pressure for Treatment of Isolated Systolic Hypertension in the Elderly Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension Study. *Hypertension* 2010;56:196-202.
113. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, *et al.* for the ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417-28.

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

Új eredmények a vesegraft antitestmediált rejekciójának patomechanizmusáról

MEZŐ Blanka¹, Andreas HEILOS², RUSAI Krisztina², PROHÁSZKA Zoltán¹

ÖSSZEFOGLALÁS A vesefunkció károsodásának leggyakoribb immunológiai oka a késői antitestmediált rejekció (ABMR), amely hónapokkal, évekkel a transzplantációt követően jelentkezhet. Jelenlegi tudásunk szerint a késői ABMR-t a donorspecifikus antitestek (DSA) szintjének növekedése okozza, és a szövetkárosodás kialakulásában a komplementrendszer központi szerepet játszik. Az ABMR diagnózisát megkönnyítette az immunológiai vizsgálómódszerek fejlődése és új tesztek bevezetése, melyek következményeként a betegség kritériumrendszere is számos változtatáson ment keresztül. A DSA-k klinikai relevanciáját illetően azonban az eredmények nem egyértelműek, mindazonáltal komplementkötő képességük vizsgálata segíthet a kérdés megválaszolásában. A jelen cikk az ABMR patomechanizmusáról és a jelenlegi irányadó diagnosztikai elvekről ad áttekintést.

Az ABMR felismerése és kezelése a klinikai tünetek megjelenése előtt a mai napig nagy kihívást jelent. Vizsgálatunkban a komplementrendszer szerepének több aspektusból történő megismerését tervezzük, beleértve számos komplementfehérje mennyiségi, illetve genetikai vizsgálatát, melyek a betegség diagnosztikai/prognosztikai markereként szolgálhatnak.

Kulcsszavak: antitestmediált rejekció, vesetranszplantáció, komplement, donorspecifikus antitest, C4d

New results on the pathomechanism of antibody-mediated renal allograft rejection

Mező B, MD; Heilos A, MD; Rusai K, MD; Prohászka Z, MD

SUMMARY Antibody mediated rejection (ABMR) is a severe clinical problem which is the major immunological cause of kidney transplant failure and may develop slowly months or years after transplantation. According to current knowledge, late ABMR is classically caused by the development of donor specific antibodies (DSA) and the complement system is believed to contribute to tissue damage. The detection of ABMR has been facilitated by improved techniques and new test, resulting in changes of the diagnostic criteria from time to time. The clinical interpretation of DSAs is still not clear however the complement binding ability could help to judge their relevance. In this review we discuss the new results on the pathomechanism and current diagnostic guideline of ABMR.

Identification and treatment of ABMR before onset of clinical symptoms is still a big challenge but may lead to a significantly better outcome. In our study we are investigating the role of the complement system including quantitative and genetic testing of several complement proteins that can serve as a diagnostic/prognostic marker of the disease.

Keywords: antibody-mediated rejection, kidney transplantation, complement, donor-specific antibody, C4d

¹ III. Sz. Belgyógyászati Klinika és MTA-SE Immunológiai és Hematológiai Kutatócsoport, Semmelweis Egyetem és Magyar Tudományos Akadémia, Budapest

² Gyermeknefrológia, Csecsemő- és Gyermekklinika, Bécsi Orvostudományi Egyetem, Bécs

Levelező szerző:

Mező Blanka,
III. Sz. Belgyógyászati Klinika
Kutatólaboratórium és MTA-SE
Immunológiai és Hematológiai
Kutatócsoport, Semmelweis Egyetem és
Magyar Tudományos Akadémia;
1125 Budapest, Kútvölgyi út 4.
E-mail-cím: mezoblanka@gmail.com

Hypertonia és Nephrologia
2017;21(5):217-23.

A végstádiumú vesebetegség (ESRD: end stage renal disease) előfordulása növekedő tendenciát mutat, világszerte mintegy 5 millió, Magyarországon körülbelül 10 000 embert érint. Ezen betegek számára a vesetranszplantáció az a kezelési lehetőség, amely jobb életminőséghez és magasabb túlélési arányhoz vezet a dialízishez képest (1). Előfordulhat azonban a graftfunkció

krónikus romlása, károsodása, illetve elvesztése, melyhez számos immunológiai és nem immunológiai faktor hozzájárul (2). Az előbbiekből az egyik leggyakoribb ok az antitestmediált rejekció (ABMR), amely hónapokkal, évekkel a transzplantációt követően jelentkezik (3). Jelenlegi tudásunk szerint a késői ABMR-t a *de novo* donorspecifikus antitestek (DSA) megjelenése okozza,

amelyek leggyakrabban a donor humán leukocytá antigén (HLA) ellen irányulnak (4). A DSA-k target antigénnel történő kapcsolódása beindít egy olyan, legtöbbször a komplementrendszer aktiválódásával és C4d hasadási termék lerakódásával járó gyulladásos folyamatot, amely az ABMR jellegzetes patomechanizmusához és hisztopatológias képéhez vezet (5). Az antitestek kötődése az endothel felszínéhez a komplement aktiválódását eredményezi, melynek az erek thrombosisa és vascularis nekrosis a következménye. A folyamat során a vizelet mennyisége jelentősen csökken, a laboratóriumi eredmények (szérumkreatinin, karbamidnitrogén emelkedett, az endogén kreatininclearance, valamint a vizeletnátrium csökken) pedig romló vesefunkcióra utalnak. A glomerulusmembrán károsodásának következtében a proteinuria mértékének növekedése is megfigyelhető.

A vesegraft szövettani vizsgálatának egységes értékeléséhez és az ABMR diagnosztikájához az alapokat a többször átdolgozott Banff-kritériumok adják. Az eredeti Banff-klasszifikáció 1993-ban került publikálásra, számos patológus, nefrológus és transzplantációs sebész munkájának eredményeként. Célja a veseallograftok szövettani diagnosztikai kritériumainak nemzetközi standardizációja, kategóriákba való besorolása (6). Az ezt követő években számos tanulmány talált összefüggést a donor HLA-antigénjei ellen irányuló DSA-k és a graftfunkció romlása, illetve a rejekció kialakulása között vese-, szív- és tüdőtranszplantáció esetén (7–9). *Feucht* és munkatársai dolgozták ki azt az immunfluoreszcens technikát, amellyel a C4 komplementfehérje hasítási termékét, a C4d-t tudták detektálni a peritubularis kapillárisokban. Nagyszámú kutatás irányult a keringő anti-HLA DSA-k és a C4d-festődés kapcsolatának tisztázására, melyre *Collins* és munkatársai szolgáltatott az első egyértelmű bizonyítékot (10). A módszer bevezetése nagymértékben hozzájárult az ABMR felismeréséhez és a T-sejt-mediált rejekciótól (TCMR) való elkülönítéshez, melyek kritériumait 2003-ban publikálták (11, 12). E szerint az ABMR diagnózisához három feltételnek kellett teljesülnie: 1. morfológiai bizonyíték a szövetskárosodásra, 2. C4d és/vagy immunglobulin-lerakódás a peritubularis kapillárisokban vagy immunglobulin és komplementartériás fibrinoid nekrosisban, 3. szerológiai bizonyíték DSA-k jelenlétére (12). 2012-ig a kritériumrendszerben kisebb változtatások történtek, mint például a „C4d” és „TI” (tubulointerstitialis változások) pontszámok bevezetése, valamint azonosították a DSA-k C1q-kötő képességét, illetve egyre több tanulmány utalt C4d-lerakódás nélkül kialakuló ABMR-re, azonban a C4d-pozitivitás továbbra is diagnosztikai kritérium maradt (13). *Sis*, továbbá *Loupy* és munkatársai az elsőként között bizonyították, hogy a DSA komplementlerakódás nélkül is ABMR-hez vezethet, ezáltal egy új, C4d-negatív ABMR-csoportot definiáltak (14, 15). Az előbbi munkacsoport 119 endothelasszociált transzkriptet (ENDAT) vizsgált 173 vese-transzplantált beteg bevonásával, amelyben az ENDAT-pontszámok korreláltak a DSA-val és az ABMR szövettani jeleivel, azonban a betegek 60%-ánál nem volt detektálható C4d-lerakódás (14). *Haas* és munkatársai 33 ABO-

inkompatibilis vesetranszplantált beteget vizsgálva világítottak rá arra, hogy a C4d-pozitív betegeknél nem feltétlenül alakult ki rejekció (ABMR/TCMR) egy évvel a transzplantációt követően (16). A C4d-negatív ABMR kialakulásának mechanizmusa azóta sem tisztázott minden részletében, azonban számos új tanulmány utal az NK-sejtek és neutrophil granulocyták szerepére, valamint a DSA-k általi, komplementindependens módon kialakuló endothelaktivációra, illetve egyes elméletek szerint elképzelhető, hogy a lerakódott C4d a detektálható határ alatt van (17, 18).

Összefoglalva, habár a C4d-lerakódás a legtöbb tanulmány szerint rosszabb grafttúléléssel jár, a C4d jelenlétének szövettani értékelése nem bizonyult elég szenzitívnek az ABMR diagnosztikájában, és felvetődtek további megfontolások is a C4d-negatív ABMR tekintetében, úgy, mint az endothelkárosodás és kapillárisgyulladás markereinek biomarkerként történő alkalmazása. Az új eredmények a 2013-as Banff-találkozón kerültek megvitatásra, az ismét módosított kritériumokat pedig az azt követő évben publikálták (19). A legtöbb változás az ABMR diagnosztikáját érintette, melyek közül a leglényegesebb a pozitív C4d-festődés – mint diagnosztikai kritérium – egy tágabb követelményre cserélődése (az antitest és a vascularis endothelium kölcsönhatásának igazolása), ami magában foglalja a C4d-pozitivitást, azonban nem feltétlenül követeli meg ennek meglétét. A jelenleg irányadó klasszifikációban (Banff, 2015) a DSA diagnosztikai követelményében történt egy kiegészítés: amennyiben a biopszia ABMR-re utal és C4d-lerakódás detektálható, a DSA-tesztelés a lehető leghamarabb elvégzendő (20).

A komplementrendszer szerepe az antitestmediált rejekcióban és a graftvesztésben

A komplementrendszer szerepét a transzplantációban az 1960-as években ismerték fel és kimutatták, hogy a preformált DSA-k hiperakut rejekcióhoz vezethetnek. Ezt követően dolgozták ki és vezették be a komplementdependens citotoxicitás vizsgálatán alapuló keresztpróbát (CDC), azonban hamar felismerték, hogy az akut és krónikus ABMR negatív próba ellenére is kialakulhat (21).

Habár a DSA-k általi szövetskárosodás mechanizmusa máig sem tisztázott teljesen, a komplementrendszer legtöbbször kulcsszerepet játszik a hetekkel, vagy az évekkel a transzplantációt követően kialakuló ABMR-ben egyaránt, amire a C4d-lerakódás kimutatása volt az első bizonyíték (22). A diagnosztikában fontos szerepet játszó C4d a C4 molekula hasítási terméke, a komplement klasszikus és lektin úton történő aktivációja során keletkezik, melynek helyén kovalensen kötődik az endotheliumhoz (23). Az aktiváció során keletkező termékek, többek között az anafilatoxinok (C3a, C5a) felszabadulása és a membránkárosító komplex (MAC) kialakulása (1. ábra) elindítják a

gyulladásos folyamatot, sejtvándorlást, sejtaktivációt és proliferációt okozó hatásaikkal triggerelik a véralvadási kaskádot és aktiválják az endothelsejteket, ezáltal hozzájárulnak a graft károsodásához (24). *Couzi* és munkatársai 50 ABO-inkompatibilis transzplantált beteget vizsgáltak és megállapították, hogy az izolált C4d-lerakódás, valamint az intersticiális gyulladás nem, viszont a C4d-lerakódással járó intersticiális gyulladás nagymértékben hozzájárul a krónikus ABMR kialakulásához (25). Ugyanebben az évben *Kiki* és munkatársai egy retrospektív klinikai vizsgálatban 825 beteg biopsziás mintáit analizálták. Arra a következtetésre jutottak, hogy a C4d+ betegek nyolcéves túlélése szignifikánsan alacsonyabb, mint a C4d- betegeké, függetlenül az ABMR morfológiájától (26).

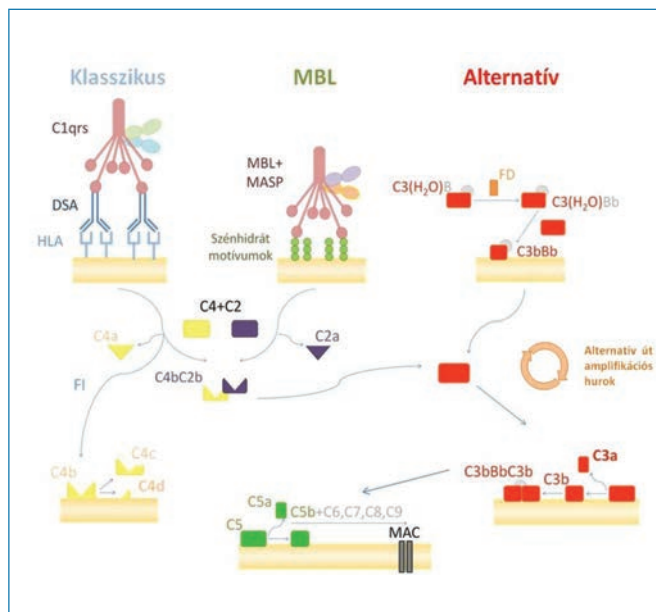
Az utóbbi két évtizedben számos terápiás lehetőséget fejlesztettek ki az ABMR talaján kialakuló graftvesztés megelőzésére, azonban az eredmények gyakran ellentmondásosak és hatékonyságuk sokszor nem egyértelmű (27). Újabb tanulmányok vizsgálták a specifikus komplement terminális útvonal gátlásának hatékonyságát humanizált anti-C5 antitest (eculizumab) adásával, amely csökkentette a korai ABMR kialakulását szenzitizált betegekben (28). *Cornell* és munkatársai megerősítették ezt az eredményt, ugyanakkor vizsgálták a graft egyéves túlélését, amelyben nem találtak különbséget az eculizumabterápián lévő, illetve a kontrollcsoport között (29). Feltételezhető tehát, hogy a krónikus ABMR-hez vezető mechanizmusok egy része komplementfüggetlen, illetve hogy kizárólag a terminális útvonal gátlása nem elegendő a betegség megelőzéséhez/kezeléshez. Habár az eculizumab hatékonyan gátolja a MAC kialakulását, a proximális (C3 és az előtti) komplementaktiváció során felszabaduló molekulák (például C3a) szintén gyulladásához és károsodáshoz vezethetnek. Jelenleg is folyamatban van olyan ígéretes terápiás szerek vizsgálata, amelyek a klasszikus útvonal gátlását célozzák meg, például C1-inhibitor, illetve C1s-gátló antitest segítségével (30, 31).

A donorspecifikus antitestek jellemzői

A DSA-k rendelkeznek olyan tulajdonságokkal, melyek hozzájárulnak, vagy részben meghatározzák, hogy az adott DSA jelenléte milyen patológiai és klinikai következményekkel jár, és hogy végső soron kialakulhat-e az ABMR. Más szóval, ha a DSA jelenléte igazolható, az nem feltétlen jelenti azt, hogy az antitestmediált kilökődés folyamata beindul és klinikailag jelentős mértéket vesz fel.

A donorspecifikus antitestek meghatározása és specifitása

A DSA koncentrációja – melynek relatív mértékegysége a „mean fluorescence intensity” (MFI) – és specifitása kulcsszerepet játszanak a DSA patológiájában.



1. ábra. A komplementrendszer aktiválódásának mechanizmusai ABMR során

A DSA-k kötődése a graft endotheliumán lévő HLA-hoz aktiválja a C1-komplexet, ezáltal a komplement klasszikus útvonalát. A folyamat során kialakul a klasszikus/lektin út C3-konvertáza (C4bC2b) és C3a szabadul fel. A C4b az FI által tovább hasítódik, a keletkezett C4d pedig az aktiváció helyén kovalens módon kötődik. Az alternatív úton történő aktiváció során a hidrolizált C3 (C3(H₂O))-hoz kötődő BF-et az FD aktiválja, amelynek eredményeként kialakul a C3 hasítására képes C3bBb. Ezt követően a kaskád közös úton folytatódik: a C5-molekula hasításakor keletkező C5b-, majd a C6-, C7-, C8-molekulák és a C9 létrehozza a membránkárosító komplexet

DSA: donorspecifikus antitest, MBL: mannózkötő lektin, MASP: mannózkötő lektinasszociált szerin proteáz, FI: I-faktor, FD: D-faktor, MAC: membránkárosító komplex

A legtöbb vizsgálat szerint a magas koncentrációban jelenlévő DSA (magas mért MFI) nagyobb valószínűséggel vezet ABMR-hez, mint az alacsony koncentrációjú DSA (32, 33). Egy közelmúltban megjelent közlemény szerint ugyanakkor nemcsak a rejekeció kialakulásával, hanem a szövettanon látható elváltozás mértékével is összefüggést lehet találni azokban a betegekben, akikben magasabb volt a mért MFI, a peritubularis capillaritis kiterjedtebb volt (34).

Mivel előfordul, hogy egy betegben többféle DSA is mérhető egyszerre, több vizsgálat is elemezte a legmagasabb titerű DSA MFI-értékének az ABMR kialakulására vonatkozó specifitását/szenzitivitását, illetve a betegben jelen lévő összes DSA kumulatív MFI-értékének specifitását/szenzitivitását. Ezekben a vizsgálatokban a kumulatív MFI-érték egyértelműen nagyobb prediktív értékkel rendelkezett az ABMR kialakulására vonatkozóan, mint a legmagasabb titerű DSA MFI-értéke (35). Egy szintén friss elemzés szerint a kumulatív DSA

MFI-érték összefüggést mutat a szövettanon észlelhető C4d-lerakódással, illetve a DSA komplementfixáló tulajdonságaival (36). Egyelőre általánosítható „cut-off” értékeket nem sikerült egyik vizsgálat szerint sem meghatározni (35).

A DSA-k specificitásukat tekintve lehetnek anti-HLA I és anti-HLA II antitestek, illetve úgynevezett non-HLA antitestek, melyek előfordulása az anti-HLA antitestekhez képest nagyon ritka.

Az anti-HLA antitestek közül a legtöbb korai vizsgálat szerint az anti-HLA II-csoportba tartozó anti HLA-DQ DSA a leggyakrabban előforduló és a legnagyobb valószínűséggel kilökődést előidéző antitest.

Ugyanakkor későbbi vizsgálatok azt mutatták, hogy az anti-HLA-DQ antitestpozitív betegek graft funkciója nem tér el szignifikánsan az egyéb specificitású DSA-val rendelkező (-A, -B, és -DR antigének ellen termelődő) betegek klinikai adataitól (37).

Egy érdekes, viszonylag új elemzés szerint is azokban a DSA-pozitív betegekben, akik úgynevezett „szubklinikai” AMR-t mutattak a biopszián, graft funkciócsökkenés nélkül, az anti-DR DSA jelenléte volt a gyakoribb azokhoz a betegekhez képest, akik a biopszián nem mutattak, ilyen jellegű eltérést (38).

Ahogy korábban említésre került, bizonyos esetekben előfordul, hogy a betegben úgynevezett non-HLA donorspecifikus antitestek jelennek meg. Ezek leggyakrabban „MHC class related chain” A és B (MICA és MICB) antigének ellen termelődnek, melyek az endothelsejtek felszínén találhatóak. Az ellenük termelődő antitestek szövettanilag és klinikailag is ABMR-hez vezethetnek. Kilökődést okozhatnak az angiotenzin-II-receptor és a glutation S-transzferáz T1 ellen termelődő antitestek is, bár ezek az antitestek sokkal kisebb százalékban vannak jelen a transzplantált betegekben (36).

Összefoglalva, a DSA koncentrációja alapvető tényező a DSA patológiai hatásaiban: a klinikai adatok szerint minél magasabb az MFI, annál nagyobb eséllyel alakul ki ABMR. A DSA specificitását, illetően az adatok nem egyértelműek, bár a legtöbb vizsgálat az anti-HLA-DQ antitestet mutatja a legkárosabb hatásúnak.

A DSA-k komplementkötő képessége

Az első klinikai vizsgálat, ami a DSA-k komplementkötő kapacitása és az ABMR kialakulása között kereste a kapcsolatot, 2013-ban jelent meg. Loupy és munkatársai mutatták ki először, hogy azok a betegek, akik komplementfixáló DSA-val rendelkeznek – a C1q-kötést vizsgálva *in vitro* körülmények között –, rosszabb grafttúlélést mutatnak, mint azok a betegek, akik antitestei nem kötik a C1q-t (C1q-negatív betegek) (39).

Ugyanilyen eredményre jutott egy későbbi vizsgálat is: Yell és munkatársai ugyanakkor azt is kimutatták, hogy a

C1q-kötő képesség korrelál a DSA MFI értékével: a C1q fixáló DSA-k szignifikánsan magasabb MFI-vel rendelkeztek attól függetlenül, hogy kialakult-e az ABMR vagy sem. Azonban ha az antitestet *in vitro* körülmények között magasabb titerűvé koncentrálták, az addig C1q-negatív antitest is C1q-kötővé vált (40), ami az alkalmazott detektálási módszerek érzékenységének kritikus fontosságára utal.

A C1q-kötés jelentőségét azóta még számos vizsgálat elemezte, ezek eredményei valamelyest szerteágazóak: egy 2016-ban megjelent tanulmány szerint azokban a betegekben, akik C1q-kötő antitesttel rendelkeznek, magasabb az akut és krónikus ABMR incidenciája, ugyanakkor a graft túlélését tekintve nem mutatkozott különbség a C1q-pozitív és -negatív betegek között (41). Ugyanilyen következtetésre jutott Messina és munkatársai vizsgálata is, miszerint a C1q-kötés jelenléte nem befolyásolja szignifikánsan a graft túlélést (42). Fichtner és munkatársai a C1q-kötő kapacitást gyermek-vesetranszplantált populációban vizsgálták. Ezekben a betegekben ugyanakkor a C1q-kötő DSA jelenléte a graftvesztés egyértelmű rizikófaktor volt a DSA-negatív, illetve C1q-negatív betegekhez képest (43).

A közelmúltban kidolgoztak egy másik, a DSA komplementkötő kapacitását vizsgáló tesztet, mely nem a C1q, hanem a C3d DSA általi kötését vizsgálja *in vitro*. Az első klinikai vizsgálat eredménye nemrég került közlésre: felnőtt vesetranszplantált populációban a C3d-kötő DSA jelenléte magasabb graftvesztéssel társult, mint a C4d-lerakódás megléte. Ugyanakkor a C1q-kötő DSA-pozitív betegek szignifikáns különbséget nem mutattak. Ez a vizsgálat arra enged következtetni, hogy a C3d-kötést vizsgáló DSA-teszt érzékenyebben mutatja ki azokat a DSA-pozitív betegeket, akiknek nagyobb esélyük van a graft elvesztésére (44).

Comoli és munkatársai gyermekpopulációban hasonlították össze ugyanezt a két DSA komplementkötési tesztet: nekik is sikerült egyrészt kimutatniuk, hogy a komplementkötő kapacitás arányban áll a DSA MFI-értékével, ugyanakkor ebben a populációban mind az MFI, mind pedig a C1q-, és C3d-kötő képesség az ABMR rizikófaktor volt (45). A három tulajdonság közül a C3d fixáció jelentette a legnagyobb rizikót, ezekben a betegekben a tízéves graft túlélés alacsonyabb volt, mint a negatív és C1q-pozitív/C3d-negatív, vagy C1q- és C3d-negatív, DSA-pozitív betegekben.

Összegezve: az antitestek komplementkötő kapacitásának vizsgálata az utóbbi években terjedt el a klinikai gyakorlatban, és az eredmények kritikus értékelésére is sor került. A legtöbb vizsgálat eredménye szerint a DSA-k *in vitro* igazolható komplementkötése a DSA-k kilökődést kiváltó hatásának, illetve a csökkent grafttúlélésnek rizikófaktorai lehetnek. Az eddig rendelkezésre álló adatok szerint a C3d-kötési teszt nagyobb szenzitivitással azonosítja azokat a betegeket, akik graftkilökődés veszélyének vannak kitéve, mint a C1q-kötő teszt, azonban több tanulmány eredményére lesz szükség a biztos következtetés levonása előtt. A DSA-k komple-

mentkötő képességének vizsgálata javasolható a klinikai gyakorlatban.

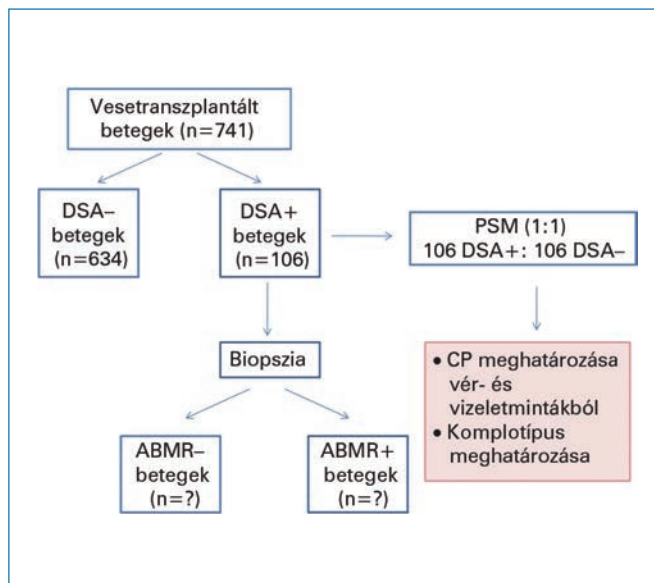
Az anti-HLA IgG-alosztály jelentősége

A humorális immunválasz során először IgM-antitestek termelődnek, majd az osztályváltás során megjelennek az IgG-antitestek is. Az IgM-antitestek jelentősége egyelőre vitatott, a mai ismeretek szerint az ABMR elsősorban az IgG-osztályú anti-HLA antitestek jelenlétéhez köthető (46).

Fontos megjegyezni, hogy az IgG-alosztályoknak azért van nagy szerepük, mert különböző a komplementaktiváló hatásuk, valamint az Fc-receptorokhoz való kötésük. Ami a komplementaktivációt, illeti, a (humán) IgG1 és IgG3 a leghatékonyabbak, míg az IgG2 gyengén, az IgG4 pedig egyáltalán nem köti és aktiválja a komplementet.

A mai napig nagyon kevés vizsgálat foglalkozott a HLA-antitestek IgG-eloszlásával és az alosztályok jelentőségével vesetranszplantált betegekben.

Lefaucher és munkatársai munkája szerint az úgynevezett „immundomináns” DSA (iDSA: az a DSA, amelyik az adott betegben a legnagyobb MFI-vel rendelkezik) IgG 1–4 eloszlása a transzplantáció utáni első évben 75,2%, 44%, 28% és 26% (46). Ez a munkacsoport igazolta továbbá azt is, hogy az IgG3-alosztályú DSA hamarabb vezetett kilökődéshez és a biopszián súlyosabb fokú mikrocirkulációs károsodással és fokozottabb C4d-lerakódással mutatott kapcsolatot, mint az IgG4-alosztályú DSA. Ennek megfelelően az IgG4 DSA később vezetett kilökődéshez és a biopszián elsősorban a glomerulopathia és az interstialis fibrosis/tubularis atrófia dominált.



2. ábra. A pályázatterv, mintagyűjtés és tervezett vizsgálatok
CP: komplementprofil

Ezzel egybehangzik egy másik vizsgálat eredménye, mely szerint az IgG2- és IgG4-alosztályú DSA jelenléte nem vezet ABMR-hez (47). A DSA-alosztály-megoszlás fontosságát mutatják Freitas és munkatársai eredményei is, mely szerint a *de novo* DSA-val rendelkező betegekben azokban alakult ki ABMR, akik IgG1/IgG3 antitestpozitívak voltak (48).

Összefoglalva: a kezdeti megfigyelések arra utalnak, hogy a DSA IgG-alosztály-megoszlás fontos meghatározója lehet a DSA-k biológiai viselkedésének és klinikai hatásainak, ugyanakkor ezzel kapcsolatban eddig csak nagyon

1. táblázat. A DSA+ és DSA- vesetranszplantált csoportok statisztikai jellemzői PSM-et követően

Recipients	Vesetranszplantált, DSA – (n=106)	Vesetranszplantált, DSA+ (n=106)	*p-érték
Férfi, n (%)	59 (55,7)	60 (56,6)	1
Kor a transzplantáció időpontjában (év)	48,49 (37,6–56,4)	46,95 (35,2–54,5)	0,56
Vizeletprotein a screening időpontjában (g/l)	0,09 (0,06–0,25)	0,145 (0,06–0,35)	0,11
Vizeletalbumin (mg/l)	33,15 (7,78–115,25)	61,2 (13,28–188,73)	0,12
Transzplantációk száma, n (1/2/3/>3)	69/32/3/2	68/28/8/2	0,47
HLA-A mismatch, n (0/1/2)	21/71/14	25/65/16	0,69
HLA-B mismatch, n (0/1/2)	8/77/21	13/68/25	0,35
Legmagasabb PRA-érték (%)	8 (0–21,75)	10 (2–43)	0,41
Hideg ischaemiás idő (óra)	13,74 (9–18,23)	12,68 (8,94–17,74)	0,54
Vércsoport, n (O/A/B/AB)	29/52/14/11	28/55/17/6	0,6

A táblázatban a medián, illetve interkvartilis tartomány értékek vannak feltüntetve. Dőlt betűvel vannak feltüntetve azok a változók, amelyek alapján a párosítás történt. *A diszkrét változók elemzéséhez χ^2 , a folytonos változókéhoz pedig t-tesztet alkalmaztunk.

kevés megfigyelés született a vesetranszplantációt követő ABMR témakörében.

Nyitott kérdések az ABMR patomechanizmusával kapcsolatban

Az elmúlt évek fentiekben összefoglalt eredményei számos aspektusból részletgazdagabb képet vetítenek az ABMR patomechanizmusáról, ugyanakkor további kutatási területeket is kijelölnek. Ezt felismerve a Bécsi Orvostudományi Egyetem gyermek- és felnőtt-nefrológuskollégáival közösen egy tudományos vizsgálatot terveztünk a komplementrendszer szerepének több aspektusból történő megismerésére az ABMR patomechanizmusában vesetranszplantáción átesett betegek körében. Céljaink között szerepel a betegek komplementprofiljának (CP) meghatározása, amely magában foglalja komplementaktivációs termékek (C3a, sC5b-9, Bb, C4d, C5a) mérését vérből és vizeletből, valamint a három aktivációs útvonal funkcionális aktivitásának meghatározását. Ezenkívül vizsgáljuk a DSA-k specifikus tulajdonságait (izotípus, komplementkötő képesség), és meghatározzuk számos komplementfehérje és regulátor polimorfizmusait, illetve polimorfizmusmintázatát (komplotípus).

Arra keressük a választ, hogy a CP-szintek a C4d-lerakódás, illetve a C4d+/- ABMR kialakulásának markereként szolgálhatnak-e azokban a betegekben, akikben DSA mutatható ki, ez a mintázat kapcsolatban áll-e DSA-k specifi-

kus tulajdonságaival és a komplotípussal, illetve hogy komplementpolimorfizmusok hajlamosíthatnak-e az ABMR kialakulására.

A Bécsi Orvostudományi Egyetemen 741 felnőtt vesetranszplantált beteget vontak be a vizsgálatba, a következő beválogatási kritériumok szerint:

- Írásos beleegyező nyilatkozat
- 18 évesnél idősebb
- Működő veseallograft ≥ 180 napja
- eGFR > 20 ml/perc/1,73 m²

Megtörtént a betegek DSA-szűrése, amely 106 beteg esetében bizonyult pozitívnak (DSA+). Annak érdekében, hogy összehasonlítható elemzéseket tudjunk végezni, a DSA+ betegekhez propensity score matching (PSM) módszerrel 1:1 arányban választottunk ki 106 beteget, akiknél nem volt DSA detektálható (DSA-) (2. ábra). A két csoport alapvető klinikai jellemzőit az 1. táblázat foglalja össze. A következő hónapok és évek során ezekben a csoportokban fogjuk meghatározni a fent ismertetett markereket, és fel kívánjuk tárni a komplementprofil, a komplotípus, a DSA-k jellemzői, az ABMR szövettani képe és a klinikai kimenetel közötti kapcsolatokat.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket fejezik ki Georg Böhmig, Farsad Eskandary és Gregor Bond kollégáknak (III. Sz. Belgyógyászati Klinika, Bécsi Orvostudományi Egyetem) a munkájuk során nyújtott segítségükért és támogatásukért.

Jelen munka az OTKA NN110909 számú pályázatának támogatásával jött létre.

IRODALOM

1. Garcia GG, Harden P, Chapman J, World Kidney Day Steering C. The global role of kidney transplantation. *Lancet* 2012;379(9820):e36-8.
2. Chaumont M, Racape J, Broeders N, El Mountah F, Massart A, Baudoux T, et al. Delayed Graft Function in Kidney Transplants: Time Evolution, Role of Acute Rejection, Risk Factors, and Impact on Patient and Graft Outcome. *Journal of transplantation* 2015;2015:163757.
3. Einecke G, Sis B, Reece J, Mengel M, Campbell PM, Hidalgo LG, et al. Antibody-mediated microcirculation injury is the major cause of late kidney transplant failure. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2009;9(11):2520-31.
4. Stastny P, Zou Y, Fan Y, Qin Z, Lavingia B. The emerging issue of MICA antibodies: antibodies to MICA and other antigens of endothelial cells. *Contributions to nephrology* 2009;162:99-106.
5. Djmalali A, Kaufman DB, Ellis TM, Zhong W, Matas A, Samaniego M. Diagnosis and management of antibody-mediated rejection: current status and novel approaches. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2014;14(2):255-71.
6. Solez K, Axelsen RA, Benediktsson H, Burdick JF, Cohen AH, Colvin RB, et al. International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: the Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney International* 1993;44(2):411-22.
7. Trpkov K, Campbell P, Pasderka F, Cockfield S, Solez K, Halloran PF. Pathologic features of acute renal allograft rejection associated with donor-specific antibody. Analysis using the Banff grading schema. *Transplantation* 1996;61(11):1586-92.
8. Reed EF, Hong B, Ho E, Harris PE, Weinberger J, Suciu-Foca N. Monitoring of soluble HLA alloantigens and anti-HLA antibodies identifies heart allograft recipients at risk of transplant-associated coronary artery disease. *Transplantation* 1996;61(4):566-72.
9. Sundaresan S, Mohanakumar T, Smith MA, Trulock EP, Lynch J, Phelan D, et al. HLA-A locus mismatches and development of antibodies to HLA after lung transplantation correlate with the development of bronchiolitis obliterans syndrome. *Transplantation* 1998;65(5):648-53.
10. Collins AB, Schneeberger EE, Pascual MA, Saidman SL, Williams WW, Tolkoff-Rubin N, et al. Complement activation in acute humoral renal allograft rejection: diagnostic significance of C4d deposits in peritubular capillaries. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 1999;10(10):2208-14.
11. Feucht HE, Schneeberger H, Hillebrand G, Burkhardt K, Weiss M, Riethmüller G, et al. Capillary deposition of C4d complement fragment and early renal graft loss. *Kidney international* 1993;43(6):1333-8.
12. Racusen LC, Colvin RB, Solez K, Mihatsch MJ, Halloran PF, Campbell PM, et al. Antibody-mediated rejection criteria - an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2003;3(6):708-14.
13. Solez K, Racusen LC. The Banff classification revisited. *Kidney international* 2013;83(2):201-6.
14. Sis B, Halloran PF. Endothelial transcripts uncover a previously unknown phenotype: C4d-negative antibody-mediated rejection. *Current opinion in organ transplantation* 2010;15(1):42-8.
15. Loupy A, Suberbielle-Boissel C, Hill GS, Lefaucheur C, Anglicheau D, Zuber J, et al. Outcome of subclinical antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients with preformed donor-specific antibodies. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2009;9(11):2561-70.
16. Haas M, Segev DL, Racusen LC, Bagnasco SM, Locke JE, Warren DS, et al. C4d deposition without rejection correlates with reduced early scarring in ABO-incompatible renal allografts. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 2009;20(1):197-204.

17. *Legrís T, Picard C, Todorova D, Lyonnet L, Laporte C, Dumoulin C, et al.* Antibody-Dependent NK Cell Activation Is Associated with Late Kidney Allograft Dysfunction and the Complement-Independent Alloreactive Potential of Donor-Specific Antibodies. *Frontiers in immunology* 2016;7:288.
18. *Venmer JM, Hidalgo LG, Famulski KS, Chang J, Halloran PF.* The molecular landscape of antibody-mediated kidney transplant rejection: evidence for NK involvement through CD16a Fc receptors. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2015;15(5):1336-48.
19. *Haas M, Sis B, Racusen LC, Solez K, Glotz D, Colvin RB, et al.* Banff 2013 meeting report: inclusion of c4d-negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2014;14(2):272-83.
20. *Loupy A, Haas M, Solez K, Racusen L, Glotz D, Seron D, et al.* The Banff 2015 Kidney Meeting Report: Current Challenges in Rejection Classification and Prospects for Adopting Molecular Pathology. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2017;17(1):28-41.
21. *Patel R, Terasaki PI.* Significance of the positive crossmatch test in kidney transplantation. *The New England journal of medicine* 1969;280(14):735-9.
22. *Feucht HE, Felber E, Gokel MJ, Hillebrand G, Nattermann U, Brockmeyer C, et al.* Vascular deposition of complement-split products in kidney allografts with cell-mediated rejection. *Clinical and experimental immunology* 1991;86(3):464-70.
23. *Cohen D, Colvin RB, Daha MR, Drachenberg CB, Haas M, Niekleit V, et al.* Pros and cons for C4d as a biomarker. *Kidney international* 2012;81(7):628-39.
24. *Farrar CA, Sacks SH.* Mechanisms of rejection: role of complement. *Current opinion in organ transplantation* 2014;19(1):8-13.
25. *Cousi L, Perera R, Manook M, Barnett AN, Shaw O, Kessaris N, et al.* Incidence and Outcome of C4d Staining With Tubulointerstitial Inflammation in Blood Group-incompatible Kidney Transplantation. *Transplantation* 2015;99(7):1487-94.
26. *Kikic Z, Kainz A, Kozakowski N, Oberbauer R, Regele H, Bond G, et al.* Capillary C4d and Kidney Allograft Outcome in Relation to Morphologic Lesions Suggestive of Antibody-Mediated Rejection. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 2015;10(8):1435-43.
27. *Roberts DM, Jiang SH, Chadban SJ.* The treatment of acute antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients-a systematic review. *Transplantation* 2012;94(8):775-83.
28. *Stegall MD, Diwan T, Raghavaiah S, Cornell LD, Burns J, Dean PG, et al.* Terminal complement inhibition decreases antibody-mediated rejection in sensitized renal transplant recipients. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2011;11(11):2405-13.
29. *Cornell LD, Schinstock CA, Gandhi MJ, Kremers WK, Stegall MD.* Positive crossmatch kidney transplant recipients treated with eculizumab: outcomes beyond 1 year. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2015;15(5):1293-302.
30. *Montgomery RA, Orandi BJ, Racusen L, Jackson AM, Garonzik-Wang JM, Shah T, et al.* Plasma-Derived C1 Esterase Inhibitor for Acute Antibody-Mediated Rejection Following Kidney Transplantation: Results of a Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Pilot Study. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2016;16(12):3468-78.
31. *Thomas KA, Valenzuela NM, Gjertson D, Mulder A, Fishbein MC, Parry GC, et al.* An Anti-C1s Monoclonal, TNT003, Inhibits Complement Activation Induced by Antibodies Against HLA. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2015;15(8):2037-49.
32. *Zhang X, Reed EF.* Effect of antibodies on endothelium. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2009;9(11):2459-65.
33. *Malheiro J, Tafuilo S, Dias L, Martins LS, Fonseca I, Beirao I, et al.* Analysis of preformed donor-specific anti-HLA antibodies characteristics for prediction of antibody-mediated rejection in kidney transplantation. *Transplant immunology* 2015;32(2):66-71.
34. *Kozakowski N, Eskandary F, Herkner H, Bond G, Oberbauer R, Regele H, et al.* Diffuse Extent of Peritubular Capillaritis in Late Antibody-Mediated Rejection: Associations With Levels of Donor-Specific Antibodies and Chronic Allograft Injury. *Transplantation* 2017;101(5):e178-e87.
35. *Eskandary F, Bond G, Kozakowski N, Regele H, Marinova L, Wahrmann M, et al.* Diagnostic Contribution of Donor-Specific Antibody Characteristics to Uncover Late Silent Antibody-Mediated Rejection-Results of a Cross-Sectional Screening Study. *Transplantation* 2017;101(3):631-41.
36. *Ciccirelli JC, Lemp NA, Chang Y, Koss M, Hacke K, Kasahara N, et al.* Renal Transplant Patients Biopsied for Cause and Tested for C4d, DSA, and IgG Subclasses and C1q: Which Humoral Markers Improve Diagnosis and Outcomes? *Journal of immunology research* 2017;2017:1652931.
37. *DeVos JM, Gaber AO, Knight RJ, Land GA, Suki WN, Gaber LW, et al.* Donor-specific HLA-DQ antibodies may contribute to poor graft outcome after renal transplantation. *Kidney international* 2012;82(5):598-604.
38. *Yamamoto T, Watarai Y, Takeda A, Tsujita M, Hiramitsu T, Goto N, et al.* De Novo Anti-HLA DSA Characteristics and Subclinical Antibody-Mediated Kidney Allograft Injury. *Transplantation* 2016;100(10):2194-202.
39. *Loupy A, Lefaucheur C, Vernerey D, Prugger C, Duong van Huyen JP, Mooney N, et al.* Complement-binding anti-HLA antibodies and kidney-allograft survival. *The New England journal of medicine* 2013;369(13):1215-26.
40. *Yell M, Muth BL, Kaufman DB, Djamali A, Ellis TM.* C1q Binding Activity of De Novo Donor-specific HLA Antibodies in Renal Transplant Recipients With and Without Antibody-mediated Rejection. *Transplantation* 2015;99(6):1151-5.
41. *Calp-Inal S, Ajaimy M, Melamed ML, Savchik C, Masiakos P, Colovai A, et al.* The prevalence and clinical significance of C1q-fixing donor-specific anti-HLA antibodies early and late after kidney transplantation. *Kidney international* 2016;89(1):209-16.
42. *Messina M, Ariaudo C, Pratico Barbato L, Beltramo S, Mazzucco G, Amoroso A, et al.* Relationship among C1q-fixing de novo donor specific antibodies, C4d deposition and renal outcome in transplant glomerulopathy. *Transplant immunology* 2015;33(1):7-12.
43. *Fichtner A, Susal C, Hocker B, Rieger S, Waldherr R, Westhoff JH, et al.* Association of C1q-fixing DSA with late graft failure in pediatric renal transplant recipients. *Pediatric nephrology* 2016;31(7):1157-66.
44. *Sicaud A, Ducreux S, Rabeyrin M, Cousi L, McGregor B, Badet L, et al.* Detection of C3d-binding donor-specific anti-HLA antibodies at diagnosis of humoral rejection predicts renal graft loss. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 2015;26(2):457-67.
45. *Comoli P, Cioni M, Tagliamacco A, Quartuccio G, Innocente A, Fontana I, et al.* Acquisition of C3d-Binding Activity by De Novo Donor-Specific HLA Antibodies Correlates With Graft Loss in Nonsensitized Pediatric Kidney Recipients. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2016;16(7):2106-16.
46. *Lefaucheur C, Viglietti D, Bentlejewski C, Duong van Huyen JP, Vernerey D, Aubert O, et al.* IgG Donor-Specific Anti-Human HLA Antibody Subclasses and Kidney Allograft Antibody-Mediated Injury. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 2016;27(1):293-304.
47. *Lobashevsky A, Rosner K, Goggins W, Higgins N.* Subtypes of immunoglobulin (Ig)-G antibodies against donor class II HLA and cross-match results in three kidney transplant candidates. *Transplant immunology* 2010;23(1-2):81-5.
48. *Freitas MC, Rebellato LM, Ozawa M, Nguyen A, Sasaki N, Everly M, et al.* The role of immunoglobulin-G subclasses and C1q in de novo HLA-DQ donor-specific antibody kidney transplantation outcomes. *Transplantation* 2013;95(9):1113-9.

EGÉSZSÉGES ÉLET

Az egészséges életmód „tisztázandó” kérdései
– a PURE tanulmány eredményei

Mind a cardiovascularis betegségek megelőzésében, mind a már kialakult betegségek kezelésében fontos szerepe van az egészséges életmódnak, amely magába foglalja az egészséges táplálkozást és a megfelelő mértékű fizikai aktivitást. Az eddig végzett megfigyeléses és kisebb részben véletlenszerű betegbesorolások klinikai tanulmányok eredményei ellentmondásosak voltak, mert eltérő gazdasági fejlettségű országokban, azok eltérő népességi összetételű, környezetű és jövedelmű régióiban, változó módszerekkel végezték a vizsgálatokat. A *PURE* (Prospective Urban Rural Epidemiology, *PURE*) tanulmányt prospektív módon, 37–70 év közötti, a bevonáskor korábban felismert cardiovascularis betegségben nem szenvedő népességben végezték 18 kis, közepes vagy nagy jövedelmű országban, hét földrajzi régióból: Észak-Amerika és Európa, Dél-Amerika, Közép-Kelet, Dél-Ázsia, Kína, Délkelet-Ázsia és Afrika. A vizsgálati személyeket 2003. január 1. – 2013. március 31. között vonták be. Vizsgálták, hogy az életmód egyes összetevői hogyan befolyásolják a halálozást, a cardiovascularis események előfordulási gyakoriságát.

A gyümölcs-, a zöldség- és a hüvelyesfogyasztás jelentősége

A gyümölcs-, a zöldség- és a hüvelyesfogyasztás összefüggését a cardiovascularis betegséggel és a halálokokkal már széles körben vizsgálták az Egyesült Államokban, Japánban és Kínában, de kevés adat áll rendelkezésre vagy az adatok hiányoznak a Közép-Keletre, Dél-Amerikára vagy Dél-Ázsiára vonatkozóan. 135 335 személyt vontak be. A tanulmány kezdetekor az étkezési szokásokat az ételfogyasztás gyakoriságát figyelembe vevő országspecifikus kérdőív alapján rögzítették. A követési időszak attól függött, mikor kezdődött el a részt vevő személyek bevonása az adott országban. Standardizált kérdőíveket használtak a demográfiai tényezőkkel, a szociális-gazdasági állapottal (oktatás, jövedelem, foglalkoztatás), az életmóddal (dohányzás, fizikai aktivitás, alkoholfogyasztás), az egészségi állapot változásával, a gyógyszerfogyasztással, a családban előforduló cardiovascularis betegséggel kapcsolatos információk összegyűjtésére. A fő klinikai mutatók a súlyos cardiovascularis események (cardiovascularis okból bekövetkező halálozás, nem halálos szívinfarktus, szélütés és szívelégtelenség), a halálos és a nem fatális myocardialis infarktus, a halálos és a nem halálos szélütés, a cardiovascularis mortalitás, a nem cardiovascularis eredetű mortalitás és a teljes halálozás voltak. A véletlenszerű hatást figyelembe vevő Cox-féle modellben elemezték a gyümölcs-, a zöldség- és a hüvelyesfogyasztás összefüggését a cardiovascularis betegségek és a halálozás kockázatának az összefüggéseivel. A közlemény megírásakor figyelembe vették a *PURE* tanulmány adatbázisában 2017. március 31-ig rögzített valamennyi adatot. Összességében a napi

átlagos gyümölcs-, zöldség- és a hüvelyesfogyasztás együttesen 3,91 (SD 2,77) adag volt. *(Referencia: egy adag 12,5 dkg-nak felel meg.)* A mediánértékben 7,4 éves (5,5–9,3) követési idő alatt 4784 súlyos cardiovascularis esemény, 1649 cardiovascularis halál következett be, az összes halálozás száma 5796 volt. A nagyobb mértékű gyümölcs-, zöldség- és hüvelyesfogyasztás fordított összefüggést mutatott a súlyos cardiovascularis betegségek, a szívinfarktus, a cardiovascularis mortalitás, a nem cardiovascularis halálozás és a teljes halálozás előfordulásával, az életkor, a nem, a vizsgálóhely figyelembevételét követően is (véletlenszerű hatás). Többváltozós illesztett modellben vizsgálva az összefüggések jelentősen gyengültek a súlyos cardiovascularis események (kockázati arány 0,90; 95% CI 0,74–1,10; a tendenciát jelző $p=0,1301$), a myocardialis infarktus (0,99; 0,74–1,31; a tendenciát jelző $p=0,2033$), a szélütés (0,92; 0,67–1,25; a tendenciát jelző $p=0,7092$), a cardiovascularis mortalitás (0,73; 0,53–1,02; a tendenciát jelző $p=0,0568$), a nem cardiovascularis eredetű mortalitás (0,84; 0,68–1,04; a tendenciát jelző $p=0,0038$), a teljes halálozás (0,81; 0,68–0,96; a tendenciát jelző $p<0,0001$) vonatkozásában. A teljes halálozás kockázati aránya napi 3-4 adag esetén volt a legkisebb (0,78; 95% CI 0,69–0,88) a referenciasoporttal összehasonlítva, ami lényegesen akkor sem változott, ha a fogyasztás nagyobb volt. Egyenként elemezve, a gyümölcsfogyasztás járt együtt a cardiovascularis, a nem cardiovascularis és a teljes halálozás legkisebb kockázatával, ugyanakkor a hüvelyesek fogyasztása a nem cardiovascularis eredetű és a teljes halálozással volt fordított összefüggésben (teljesen illesztett modellben elemezve). A zöldségek esetében a nyers zöldségek fogyasztása szoros összefüggést mutatott a teljes halálozás kisebb kockázatával, ugyanakkor a főtt zöldségek csak mérsékelten befolyásolták a mortalitást. *A PURE vizsgálat eredményei alapján, a nagyobb mértékű gyümölcs-, zöldség- és hüvelyesfogyasztás a nem cardiovascularis és a teljes halálozás kisebb kockázatával jár együtt. Mind a nem cardiovascularis, mind a teljes halálozás esetében a maximálisan előnyös hatás napi 3-4 adag (ami 37,5–50 dkg-nak felel meg) elfogyasztása esetén mutatkozik meg.*

A szénhidrát- és a zsírfogyasztás összefüggése a mortalitással és a morbiditással

A makrotápanyagok fogyasztásának az összefüggése a cardiovascularis eseményekkel és a mortalitással ellentmondásos. A legtöbb adat az európai és az észak-amerikai népességre vonatkozik, ahol igen valószínű a túltáplálkozás, ezért nem egyértelmű, hogy a következtetések más lakosság esetében is helytállóak-e. 135 335 személy étkezési szokásait az ételfo-

gyasztás gyakoriságát figyelembe vevő hitelesített kérdőíven rögzítették, akiket mediánértékben 7,4 évig követtek (interkvartilis határértékek 5,9–9,3). Az elsődleges kimeneteli mutatók a teljes halálozás és a súlyos cardiovascularis események (halálos kimenetelű cardiovascularis betegségek, nem halálos myocardialis infarktus, szélütés és szívelégtelenség) voltak. A másodlagos kimeneteli mutatók az összes szívinfarktus, szélütés, cardiovascularis betegséggel összefüggő halálozás és a nem a cardiovascularis betegséggel kapcsolatos mortalitás voltak. A tápanyagbevitel (szénhidrát, zsírok, fehérjék) alapján a résztvevőket kvintilisekbe sorolták, figyelembe véve a tápanyag által szolgáltatott energiahányadot. Vizsgálták a szénhidrát, a teljes zsír, az egyes zsírfajták fogyasztásának az összefüggését a cardiovascularis betegséggel és a teljes halálozással. Többváltozós Cox-modell alapján számolták ki a kockázati arányokat, amelynek során az egyes vizsgálóhelyek sajátosságait is figyelembe vették. A követési idő alatt 5796 halálestet és 4784 súlyos cardiovascularis eseményt dokumentáltak. A nagyobb mértékű szénhidrátfogyasztás összefüggést mutatott a teljes halálozás nagyobb kockázatával [a legmagasabb (5. kvintilis) és a legalacsonyabb (1. kvintilis) kvintilis összehasonlítása alapján a kockázati arány 1,28 (95% CI 1,12–1,46), a tendenciát mutató $p=0,0001$ volt], de nem találtak összefüggést a szénhidrátfogyasztás és a cardiovascularis betegség vagy a cardiovascularis betegséggel kapcsolatos mortalitás között. A teljes zsírfogyasztás és az egyes zsírfélék fogyasztása a teljes halálozás kisebb kockázatával mutatott összefüggést [az 5. kvintilis és az 1. kvintilis összehasonlításakor a teljes zsírfogyasztás vonatkozásában a kockázati arány 0,77 (95% CI 0,67–0,87), a tendenciát mutató $p<0,0001$; a telített zsír esetében 0,86 (0,76–0,99), a tendenciát mutató $p=0,0088$; az egyszerűen telítetlen zsír esetében 0,81 (0,71–0,92), a tendenciát mutató $p<0,0001$; a többszörösen telítetlen zsír esetében HR 0,80 (0,71–0,89), a tendenciát mutató $p<0,0001$ volt]. A telített zsírok nagyobb mértékű fogyasztása esetén kisebb volt a szélütés kockázata [az 5. kvintilis és az 1. kvintilis összehasonlítása alapján a kockázati arány 0,79 (95% CI 0,64–0,98), a tendenciát mutató $p=0,0498$ volt]. A teljes zsír, a telített és a telítetlen zsírok fogyasztása nem mutatott szignifikáns összefüggést sem a myocardialis infarktusnak, sem a cardiovascularis betegséggel kapcsolatos mortalitás kockázatával. Következésképpen, *a nagyobb szénhidrátfogyasztás a teljes halálozás nagyobb kockázatával mutatott összefüggést, ugyanakkor a zsírfogyasztás (a teljes zsír és az egyes zsírfajták fogyasztása is) a kisebb halálozással mutatott összefüggést. A teljes zsírfogyasztás és az egyes zsírfajták fogyasztása nem járt együtt sem a cardiovascularis betegség, sem a szívinfarktus, sem a cardiovascularis eredetű mortalitás nagyobb kockázatával, a telített zsírok fogyasztása ráadásul csökkentette a szélütés kockázatát.* Az étkezési irányelveket újra kell gondolni az eredmények ismeretében!

A tápanyagok hatása a vérnyomásra és a vérzsírokra

A Föld számos vidékén nem ismert, hogy milyen összefüggés áll fenn az étrend alkotóelemei és a cardiovascularis betegségek kockázata között. A tanulmányban a tápanya-

gok hatását vizsgálták a vérzsírokra és a vérnyomásra, a cardiovascularis betegségek két legfontosabb kockázati tényezőjére, kis, közepes és nagy jövedelmű országokban. 125 287 személyt vizsgáltak. A megszokott tápanyagfogyasztást az étkezés gyakoriságát felmérő hitelesített kérdőív alapján határozták meg. Elemezték a tápanyagok (az összes zsír, a telített zsírsavak, az egyszerűen telítetlen zsírsavak, a többszörösen telítetlen zsírsavak, a szénhidrátok, a fehérjék és az étrend koleszterintartalma) és a cardiovascularis betegségek kockázati mutatói közötti összefüggéseket, többszintű modellt alkalmazva. A telített zsírsavaknak az azonos kalóriatartalmú más zsírokkal és szénhidrátokkal történt helyettesítését is vizsgálták összességében és fogyasztás mértékét figyelembe vevő tápanyagsűrűségi modell keretében. Szimulációs modellben azt is vizsgálták, hogy a telített zsírsavaknak a cardiovascularis eseményekre gyakorolt hatása egyetlen kockázati tényezőre gyakorolt hatással megmagyarázható-e, majd a szimulációs modellben megállapított kockázati markeren alapuló becsült rizikót összehasonlították a telített zsírsavak és a cardiovascularis események között megfigyelt összefüggésekkel. A PURE tanulmányban a részt vevő pácienseket 2003. január 1. – 2013. március 31. között vonták be. A teljes zsírfogyasztás és az egyes zsírfajták fogyasztása az összkoleszterin és az LDL-koleszterin magasabb szintjeivel, a HDL-koleszterin és az apolipoprotein A1 (ApoA1) magasabb szintjeivel, a trigliceridszint, az összkoleszterin/HDL-koleszterin, a triglicerid/HDL-koleszterin és az apolipoprotein B (ApoB)/ApoA1 arányok alacsonyabbak értékeivel mutattak összefüggést (mind-egyik összefüggés esetében a tendenciát mutató $p<0,0001$ volt). Nagyobb mértékű szénhidrátfogyasztás esetén alacsonyabb volt az összkoleszterin, az LDL-koleszterin és az ApoB szintje, de ugyancsak alacsonyabb volt a HDL-koleszterin és az ApoA1 szintje, magasabb a triglicerid, az összkoleszterin/HDL-koleszterin, a triglicerid/HDL-koleszterin és az ApoB/ApoA1 arány (mind-egyik összefüggés esetében a tendenciát mutató $p<0,0001$ volt; kivéve az ApoB-t, amely esetében a $p=0,0014$ volt). A nagyobb mértékű teljes zsír-, telített zsírsav- és szénhidrátfogyasztás magasabb vérnyomással járt együtt, ugyanakkor a nagyobb fehérjefogyasztás csökkentette a vérnyomást. A telített zsírsavak helyettesítése szénhidrátokkal befolyásolta a legkedvezőtlenebb módon a lipidszinteket, ugyanakkor a telített zsírsavak helyettesítése telítetlen zsírsavakkal néhány kockázati mutatóra kedvezően hatott (LDL-koleszterin és vérnyomás), de másokat kedvezőtlenebb befolyásolt (HDL-koleszterin és triglicerid). A telített zsírsavak és a cardiovascularis betegségek közötti megfigyelt összefüggést a szimulált modellben az ApoB/ApoA arányra gyakorolt hatással lehetett leginkább megközelíteni, ugyanakkor más lipidparaméterekre vonatkozóan, beleértve az LDL-koleszterint is, nem volt összefüggés kimutatható. *A PURE tanulmány eredményei szemben állnak azokkal a jelenlegi ajánlásokkal, amelyek szerint csökkenteni kell a teljes zsír és a telített zsírok fogyasztását. A telített zsírsavak fogyasztásának csökkentése és szénhidráttal történő helyettesítése kedvezőtlenül hat a lipidszintekre. A telített zsírsavak helyett telítetlen zsírsavaknak a fogyasztása egyes kockázati mutatókat kedvezően*

zően, másokat kedvezőtlenül befolyásol. A szimulációs modell eredménye arra utal, hogy az összes vizsgált kockázati mutató közül a telített zsíroknak a cardiovascularis betegségek kockázatára gyakorolt hatását legjobban az apoA/apoB arány közelíti meg. Egyetlen lipidparaméter alapján, beleértve önmagában az LDL-koleszterint is, nem lehet megítélni a táplálkozásnak a cardiovascularis kockázatra gyakorolt nettó hatását.

A fizikai aktivitás hatása a morbiditásra és a mortalitásra

A fizikai aktivitás védőhatású a cardiovascularis betegségekkel (cardiovascular disease, CVD) szemben a nagy jövedelmű országokban, ahol a fizikai aktivitás főleg szabadidős tevékenység. Nem ismert, hogy ugyanez vonatkozik-e a kisebb jövedelmű országokra is, amelyekben a fizikai aktivitás elsősorban nem a szabadidőben történik. A PURE tanulmány keretében azt vizsgálták, vajon a különböző tartamú és típusú fizikai tevékenység kisebb mortalitással és CVD gyakorisággal jár-e az eltérő gazdasági fejlettségű országokban. A prospektív kohorsz-tanulmányba 17 országból (Kanada, Svédország, Arab Emirátusok Szövetsége, Argentína, Brazília, Chile, Lengyelország, Törökország, Malajzia, Dél-Afrika, Kína, Kolumbia, Irán, Banglades, India, Pakisztán és Zimbabwe) vonták be a részt vevő személyeket. Azért, hogy biztosítsák a földrajzi elhelyezkedés sokszínűségét, minden országban a kiválasztott nagyvárosok és városok városias és falusi jellegű területeiről és a környezetükből is vontak be részt vevő személyeket. Ezekből a közösségekből azokat a 35–70 év közötti személyeket vonták be, akik hajlandók voltak legalább további 4 évig a bevonáskori lakóhelyükön maradni. A teljes fizikai tevékenységet az „International Physical Activity Questionnaire” (IPAQ) alapján mérték fel. Az elemzésből kizárták azokat a résztvevőket, akiknek a kórelőzményében CVD szerepelt. Az átlagosan 6,9 éves követési idő alatt regisztrálták a mortalitást és a CVD előfordulását. A követési idő alatti az elsődleges kimeneteli mutató a mortalitás és a súlyos cardiovascularis események (a CVD okozta halálozás, az előre nem látható myocardialis infarktus, szélütés vagy szívelégtelenség) együttes és egyenként vizsgált gyakorisága volt. A fizikai aktivitásnak a halálozásra és a CVD előfordulására gyakorolt hatásának elemzésekor figyelembe vették a szociodemográfiai és más kockázati tényezőket, illetve a háztartási, a közösségi és az országcsoportokat is. 168 916 személyt soroltak be a tanulmányba, akik közül 141 945 egyén töltötte ki az IPAQ kérdőívet. Az elemzés 130 843 emberre korlátozódott, akiknek a kórelőzményében nem volt CVD. A kismértékű fizikai aktivitással (<600 metabolikus egyenérték (MET) × perc/hét) vagy <150 perc/hét mérsékelt intenzitású tevékenység) összehasonlítva a közepes mértékű fizikai aktivitás (600–3000 MET × perc/hét vagy 150–750 perc/hét) és a nagymértékű fizi-

kai tevékenység (>3000 MET × perc/hét vagy >750 perc/hét) lépcsőzetes összefüggést mutatott a mortalitás csökkenésével [kockázati arány 0,80, 95% konfidenciaintervallum (CI) 0,74–0,87, illetve 0,65; 0,60–0,71; a tendenciát mutató $p < 0,0001$] és a súlyos cardiovascularis események kisebb gyakoriságával (0,86; 0,78–0,93; $p < 0,001$). A nagymértékű fizikai tevékenységnek a CVD-t és a mortalitást csökkentő hatása mind a nagy, mind a közepes, mind a kis jövedelmű országokban kimutatható volt. Az irányelvekben javasolt fizikai aktivitás hiánya a lakosságon belül a mortalitás 8%-áért, a súlyos cardiovascularis események 4,6%-áért volt felelős az adatok illesztését követően, a jelentős mértékű fizikai tevékenység hiánya a mortalitás 13%-áért, a súlyos cardiovascularis események 9,5%-áért volt felelőssé tehető a korreláltatás után. Mind a szabadidős, mind a nem szabadidős fizikai tevékenység jótékony hatású. A PURE tanulmány eredményei alapján, a nagyobb mértékű szabadidős és nem szabadidős fizikai tevékenység a mortalitás és a súlyos cardiovascularis események kisebb kockázatával járt együtt a kis, a közepes és a nagy jövedelmű országok népességében egyaránt. A fizikai tevékenység növelése egy egyszerű, széles körben alkalmazható, kis költséggel járó, általános érvényű stratégia, amely csökkentheti a középkorú emberek halálozását és cardiovascularis morbiditását.

A PURE tanulmány eredményei részben megerősítették, de pontosították és általános érvényűre szélesítették az életmódnak a mortalitásra és a morbiditásra gyakorolt hatását. A zsírfogyasztás és a cardiovascularis betegségek kapcsolatában új összefüggéseket tártak fel, amelyeknek az étrendi irányelvekben is meg kell jelenniük. Az étrendnek a lipidparaméterekre gyakorolt hatása sokrétű, amit nem lehet egyetlen paraméterrel, például az LDL-koleszterinnel jellemezni. Mind a munkavégzéssel, mind a szabadidős tevékenységgel kapcsolatos fizikai aktivitás kedvező hatású.

dr. Vályi Péter

IRODALOM

1. Miller V, Mente A, Dehghan M, Rangarajan S, Zhang X, Swaminathan S, et al. on behalf of the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study investigators: Fruit, vegetable, and legume intake, and cardiovascular disease and deaths in 18 countries (PURE): a prospective cohort study. Lancet. Elektronikus közlés. Published: 29 August 2017. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32253-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32253-5)
2. Dehghan M, Mente A, Zhang X, Swaminathan S, Li W, Mohan V, et al. on behalf of the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study investigators: Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. Lancet. Elektronikus közlés. Published: 29 August 2017. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32252-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32252-3)
3. Mente A, Dehghan M, Rangarajan S, McQueen M, Dagenais G, Wielgosz A, et al. on behalf of the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study investigators: Association of dietary nutrients with blood lipids and blood pressure in 18 countries: a cross-sectional analysis from the PURE study. Lancet: Diabetol&Endocrinol. Elektronikus közlés. Published: 29 August 2017. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30283-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30283-8)
4. Lear SA, Hu W, Rangarajan S, Gasevic D, Leong D, Iqbal R, et al. The effect of physical activity on mortality and cardiovascular disease in 130 000 people from 17 high-income, middle-income, and low-income countries: the PURE study. Lancet. Elektronikus közlés. Published: 21 September 2017. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31634-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31634-3)

REFERÁTUM

A kezeléssel elért szisztolés vérnyomás hatása a hypertóniában szenvedő betegek vesefunkciójára

[Impact of achieved systolic blood pressure on renal function in hypertensive patients. Okin PM, Kjeldsen SE, Devereux RB. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2016;2(4):271-6. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ehjqcco/qcw017>]

Számos bizonyíték van arra, hogy összefüggés áll fenn a magas vérnyomás és a vesefunkció csökkenése között. Bár a kezdetben is magas vérnyomás a krónikus vesebetegség nagyobb ütemű progressziójával jár együtt, a krónikus vesebetegségben szenvedő betegeken végzett véletlenszerű betegbesorolások tanulmányokban nem szignifikáns mértékű összefüggést mutattak ki a vérnyomás intenzívebb csökkentése és a glomerularis filtrációs ráta (GFR) csökkenése között. Nem tisztázott, hogy milyen összefüggés áll fenn a GFR és a kezelésre csökkenő szisztolés vérnyomásnak a GFR változására gyakorolt hatása között antihipertenzív kezelésben részesülő magas vérnyomásban szenvedős betegekben. A tanulmányban magas vérnyomásban szenvedő, az EKG-n balkamra-hypertrophia jeleit mutató, véletlenszerű besorolás alapján losartannal vagy atenolollal kezelt 8778 beteg az alapvizsgálatkor meghatározták a becsült GFR-t (eGFR), és azt vizsgálták, hogy milyen összefüggés mutatható ki a követés során a kezelés hatására csökkenő szisztolés vérnyomás átlagos értéke és az eGFR változása között. A GFR értékét az Modification of Diet in Renal Disease tanulmányban alkalmazott képlet alapján becsülték meg. A kezelés hatására az átlagosan ≤ 130 Hgmm-es szisztolés vérnyomású (az utolsó vérnyomásméréskor a legalacsonyabb kvintilisbe eső) és az átlagosan 131–141 Hgmm-es vérnyomású betegeket hasonlították össze az átlagosan ≥ 142 Hgmm-es szisztolés vérnyomású (az utolsó mérésnél a szisztolés vérnyomás mediánértéke) személyekkel. A kezelés mellett ≤ 130 Hgmm-es szisztolés vérnyomású egyének eGFR-alapértéke szignifikánsan kisebb volt, mint azoké a személyeké, akiknek az átlagos szisztolés vérnyomása 131–141 Hgmm vagy átlagosan ≥ 142 Hgmm volt [$65,5 \pm 14,3$ vs. $69,3 \pm 14,3$

vs. $69,0 \pm 14,5$ ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$, $p < 0,001$; az életkort, a nemet, a véletlenszerű betegbesoroláson alapuló antihipertenzív kezelést, a korábbi vérnyomáscsökkentő terápiát, a kórelőzményben szereplő diabetest, myocardialis infarktust, ischaemiás szívbetegséget vagy szívelégtelenséget, a dohányzást, az alapvizsgálatkor mért glükózsztintet, az össz- és a HDL-koleszterint, albuminuriát, az alapvizsgálatkor meghatározott balkamra-hypertrophiát (a Cornell-szorzat és a Sokolow–Lyon-feszültségkritériumok alapján) figyelembe vevő kovariancia elemzés alapján]. Ugyanakkor, az eGFR csökkenése az alapérték és a 4. évben meghatározott érték között szignifikáns mértékben kisebb volt < 130 Hgmm-es átlagos szisztolés vérnyomású személyekben ($-6,3 \pm 10,3$ vs. $-7,9 \pm 11,1$ vs. $-9,2 \pm 10,6$ mL/min/ $1,73 \text{ m}^2$, $p = 0,001$, amikor ugyanazokat a tényezőket, valamint az alapvizsgálat és a 4. évben végzett vizsgálat között a Cornell-szorzatban és a Sokolow–Lyon-kritériumokban bekövetkezett változásokat is figyelembe vették). Az eGFR változásának ez a különbsége akkor is kimutatható volt, ha figyelembe vették az eGFR kiindulási értékét. Az eredményeket nem befolyásolta szignifikáns mértékben a vizsgálati gyógyszercsoportba sorolás, a nem, a rassz és az alapvizsgálatkor kimutatott albuminuria sem. Az eredményeket összefoglalva: az antihipertenzív kezelés melletti alacsonyabb (< 130 Hgmm) átlagos szisztolés vérnyomás az eGFR alacsonyabb alapértékével járt együtt, de a betegkövetés négy éve alatt az eGFR csökkenésének az üteme is kisebb volt az EKG alapján balkamra-hypertrophiát mutató hypertóniás betegekben. A kezelés melletti alacsonyabb vérnyomásnak az eGFR-re gyakorolt hatása független volt más, a vesefunkciót befolyásoló tényezők hatásától. További klinikai vizsgálatokkal kell tisztázni, vajon a szisztolés vérnyomás csökkentését célzó véletlenszerű betegbesorolások gyógyszeres kezelés jobban védi-e a vesefunkciót, mint a szisztolés vérnyomás standard értékének az elérését célzó vérnyomáscsökkentő kezelés.

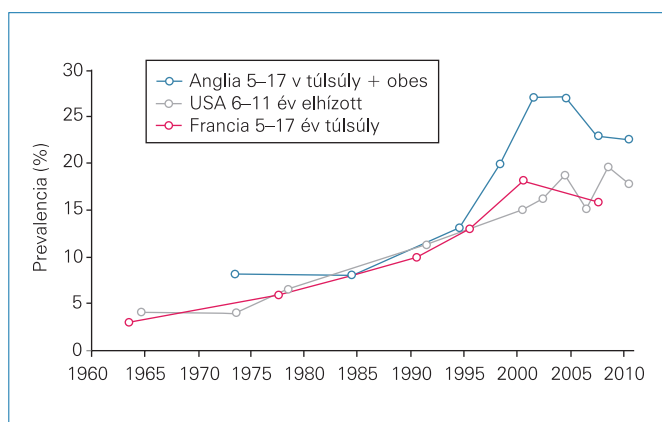
dr. Vályi Péter

TUDTA ÖN?

A túlsúly és elhízás mértéke gyermek- és serdülőkorban a statisztikai adatok tükrében. Világkörkép

KÉKES Ede

Az összefoglaló adatok alapja két nemzetközi szervezet adatbázisa, melyek megbízhatóak és mélyreható elemzéseket végeztek a világ minden régiójában (1, 2). A 70-es évektől kezdődően a világ legtöbb régiójában a gyermekkorban jelentős méretű testsúlytöbblet alakult ki és ez folyamatosan nő 2013–2014-ig és tart napjainkban is. A szűrővizsgálatok többségükben a BMI-értékekre alapozottak, így az összehasonlítások ennek alapján a legmegbízhatóbbak. A fejlett országok többségében az obesitas gyakorisága megduplázódott, de a gazdaságilag kevésbé fejlett országokban is érvényül a növekedési tendencia (3, 4). A legtöbb közölt mérési adat az IOTF (International Obesity Task Force) definíciójára alapozottak, melyek közérthetőek minden olvasó számára: túlsúly BMI >25 kg/m², elhízás >30 kg/m² (5).



1. ábra. A túlsúly és elhízás növekedési trendje három fejlett országban az IASO adatai alapján (2)

1. táblázat. A túlsúly és az elhízás becsült gyakorisága az 5–17 éves korosztályokban a 2010–2013. év közötti időszakban végzett mérési adatok alapján (2)

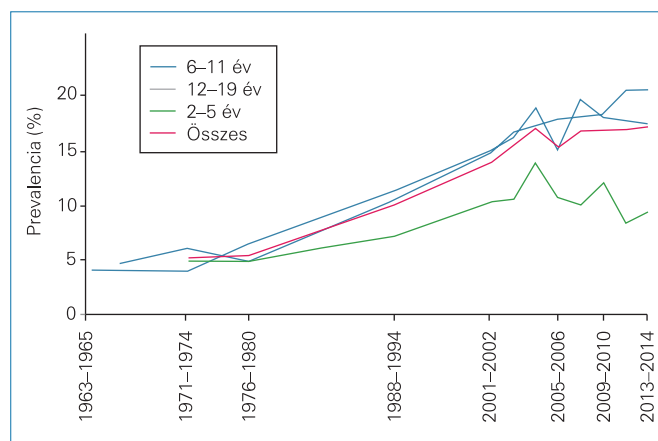
Nemek	Fiú	Fiú	Lány	Lány
Régiók	Elhízott	Túlsúly	Elhízott	Túlsúly
Észak-Amerika	9,6	9,3	27,9	26,3
Európa	4,6	4,2	20,4	19,4
Közel-Kelet és Dél-Afrika	6,4	6,7	17	18,8
Délkelet-Ázsia (India)	2,5	0,5	12,6	7,1
Nyugat-Ázsia (Kína)	2	1,2	8	6,2
Afrika (szub-Szahara)	1	1,1	3,8	5,7
Világbeclés	3,8	3	14	12,1

Az USA és Európa elhízási trendjét az 1. ábrán mutatjuk be.

Az ábra jelzi, hogy mindhárom országban a növekedési trend megállíthatatlan folyamat. A világ egyes régiói között természetesen jelentős különbségek állnak fenn, mely az adott területek (országok) szocioökonómiai helyzetével függnek össze (1. táblázat). Látható, hogy a lányoknál minden régióban nagyobb a testsúlytöbblet. Az elhízás mértéke Észak-Amerikában (USA, Kanada) a legnagyobb, valamint a Közel-Kelet egyes országaiban és Dél-Afrikában (Dél-afrikai Unió), ezt követi Európa. India, Kína és Afrika szegény országainál – érthető okokból – még a normális tápláltsági állapot fenntartása a gond.

Az egyes életkorcsoportokat szétválasztva is vizsgálták, mert ez adja meg a pontos és helyes értelmezést. Erre a legjobb példa az amerikai NHANES felmérés adatbázisai (6), melyben három életcsoportbontást végeztek különböző időperiódusokban. A három életcsoport: 2–5 év, 6–11 év és 12–19 év. Mind a három életkorcsoportban csaknem lineáris és egyenletes az elhízás gyakoriságának növekedése (2. ábra).

Az OECD 2013-as felmérése (7) alapján Európában a norvég, belga, holland, svéd, dán fiatalok között 20% alatti a túlsúly előfordulása, 25% felett van a spanyol, olasz, szlovén, portugál, görög és magyar 18 év alatti lakosok körében. A hazai 2014. évi felmérések (8, 9) alapján fiúknál a túlsúly prevalenciája 22,3%, az obesitas 7,9%-ot mutat; lányoknál 18,8%, illetve 6,1% a túlsúly, illetve az elhízás gyakorisága.



2. ábra. Az elhízás előfordulásának trendje különböző életkorcsoportokban. Az obesitas definiálása a nem standardizált BMI $\geq 95\%$ -os percentilis alapján történt. [NHANES (National Health Examination Surveys) adatbázisok] (6)

IRODALOM

1. Lobstein T. European Childhood Obesity G Hroup .World Obesity Federation. Prevalence And Trends Across The World. 2014 London.
2. International Association for the Study of Obesity. Online database of national prevalence data from published national surveys. London: IASO, 2014.
3. Lobstein T, Baur L, Uauy R. IASO International Obesity Task Force. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev* 2004;5(Suppl. 1):4-104.
4. Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Pediatr Obes* 2006;1:11-25.
5. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000;320:1240-3.
6. Frýar CD, Carroll MD, Ogden CI. Division of health and nutrition examination surveys. prevalence of overweight and obesity among children and adolescents aged 2–19 years: United States, 1963–1965 Through 2013–2014. National Center for Health Statistics. *Health E-Stats* July 2016.
7. *Health at a Glance 2013: OECD Indicators*. Organization for Economic Cooperation and Development. Paris: OECD Publishing, 2013.
8. Nagy P, Kovacs E, Moreno LA, Veidebaum T, Tornaritis M, Kourides Y, et al; IDEFICS consortium. Percentile reference values for anthropometric body composition indices in European children from the IDEFICS study. *Int J Obes (Lond)* 2014 Sep;38 Suppl 2:S15-25.
9. Joubert K, Darvay S, Ágfalvi R, Zsákai A. A BMI referencia átlagának és percentiliseinek alakulása születéstől 18 éves korig. Az Országos Longitudinális Gyermeknövekedés vizsgálat KSH Népeségtudományi Kutató Intézet. 2014

Tudomány és Művészet Kórélettana

Szabadon választható kreditpontos tantárgy (heti 2×45 perc, 2 kreditpont)

2017/2018. tanév, I. félév

Kórélettani Intézet, Semmelweis Egyetem

Az előadásokra nemcsak a kreditpontra igényt tartó hallgatókat, de minden érdeklődőt szeretettel várunk.

A tantárgy célja, hogy oktatási palettánk bővítésével olyan területekre is bevezessük hallgatóinkat, melyek közvetlenül vagy közvetve, de biztosan befolyásolják gondolkodásmódjukat, empátiás készségüket, emberi kapcsolataikat, eredményességüket.

A tudomány és a művészet, az alkotás és az egészség, a hangok, a színek, a formák, a mozgás és a gyógyítás elválaszthatatlanok, összefüggő bonyolult hálózaton keresztül nagy egységet, az életet alkotják, melyet mindnyájunknak folyamatosan tanulnunk kell. Őszintén remélem, hogy e tantárgy első szemeszterei csak a kezdet, és a folytatás addig terebélyesedik majd, míg önálló curriculummá nem válik.

A hallgatókat nemcsak részvételre, különleges és egyedülálló élményre hívjuk, hanem arra is, hogy gondolataikkal, ötleteikkel, tehetségükkel, azaz aktív közreműködésükkel járuljanak hozzá a tantárgy további fejlődéséhez.

Előadások, előadók

Helyszín: Semmelweis Egyetem, Nagyvárad téri Elméleti Tömb, Issekutz Béla (Barna) előadóterem

Időtartam: 2×45 perc

- | | |
|---------------------------------|--|
| 2017. november 8., 16.30–18.00 | 8. Krízkezelés vakon (Székely András, SE)
Út a lélektől a lélekig (bevezető: Rosivall László) |
| 2017. november 15., 16.30–18.00 | 9. Lelkiismeret és emberismeret Teller Ede konfliktusaiban (Lovas Rezső, DE)
Los Alamos titkos nyelve (bevezető: Rosivall László) |
| 2017. november 22., 16.30–18.00 | 10. Számítógépek jelentősége és jövője az egészségügyben (Szócska Miklós, SE)
A személyre szabott medicina (bevezető: Rosivall László) |
| 2017. november 29., 16.30–18.00 | 11. Gépek jelentősége a képalkotásban és az intervencióban – a jövő orvostudománya
(Hüttl Kálmán, SE)
Robotok vagy orvosok? (bevezető: Rosivall László) |
| 2017. december 6., 16.30–18.00 | 12. Oktatás, kutatás, egészségügy a nagyvilágban a közgazdász szemével
(Csath Magdolna egyetemi tanár)
Közérdek, közhaszon (bevezető: Rosivall László) |
| 2017. december 13., 16.30–18.00 | 13. A nyelv titkai. Látható és láthatatlan kommunikáció (Balázs Géza)
„Hol van a szó művészi hatalma?” (bevezető: Rosivall László) |

További információ:

Prof dr. Rosivall László, Semmelweis Egyetem;

1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.

Telefon/fax: +36 (1) 210-0100, mobil: +36 (20) 825-9756

E-mail: rosivall.laszlo@med.semmelweis-univ.hu

HÁZIORVOSI KÉPZÉS, TOVÁBBKÉPZÉS

Fejezetek egy család életéből

Szeptember utolsó napjaiban került megrendezésre a Magyar Hypertonia Társaság XXV. jubileumi kongresszusa. A tartalmas szakmai programot színesítette az Egis Gyógyszergyár Zrt. szimpóziuma, amelyen prof. dr. Farsang Csaba elnökletével a perindoprilalapú, különféle fix kombinációkat magába foglaló gyógyszer-család evidenciái, illetve jövőbe mutató újabb tagjai kerültek bemutatásra.



Miért jó házasodni?

Peter Martin professzor munkacsoportja (Iowai Állami Egyetem) 2013-ban arra a következtetésre jutott, hogy a jó házasság élettartam-növelő hatásának okai igen csak hétköznapiak. Akinek állandó társa van, az hamarabb elmegy orvoshoz, és rendszeresebben szedi a gyógyszerét, mivel van, aki figyelmeztesse rá. A társ nemcsak

örömet, de felelősséget is jelent, egy férj jobban vigyáz magára, hogy tovább óvhasza a szeretett nőt, a feleség pedig kevesebb stresszt él át, mivel tudja, hogy vigyáznak rá. Ha szeretnénk elkerülni a szívrohamot, érdemes tehát megházasodnunk – javasolják a birminghami Aston Egyetem kutatói.

Egy másik vizsgálatban a kutatók több ezer beteg adatait elemezték, akik 2000 és 2013 között kerültek kórházba. Az eredmények azt mutatták, hogy a házasság egészségmegőrző hatásokkal jár: szívrohamot 14%-kal kisebb eséllyel kapnak azok, akik házasságban élnek, a magas koleszterinszinttel küzdő házasemberek élete is 16%-kal hosszabb, mint a szingliké, illetve a cukorbeteg házások túlélési esélyei 14%-kal, míg a hypertóniásoké 10%-kal kedvezőbb.

Az utóbbi években egyre több kutatás bizonyítja, hogy a szeretetteljes, gondoskodó, házassági kapcsolatban élők ritkábban lesznek betegek, később alakulnak ki náluk az idősorral automatikusan együtt járó szellemi leépülés vagy a mozgáskorlátozottság tünetei, és még krónikus betegségeikkel is tovább élnek, mint magányos társaik. A gyógyszer-kombinációk alkalmazásakor a célvérnyomás gyakrabban érhető el, mint monoterápiával, következésképpen a cardiovascularis kockázat is kisebb.

De! Egy rossz házasság többet árt, mint használ, a kapcsolatban szenvedők gyakrabban lesznek betegek, és várható élettartamuk is csökken. Az ilyen pároknál erősen megnövekedett a vérben a stresszhormon szintje, ez pedig csökkenti az immunrendszer hatékonyságát, valamint lelassítja az anyagcserét, ami mind potenciális veszélyfor-

rás az egészségünkre nézve. A rosszul megválasztott gyógyszer-kombinációk (például ACEi + ARB) vérnyomáscsökkentő hatása kisebb, s több mellékhatással járnak.

A KSH-statisztika szerint 2016-ban több házasság kötött Magyarországon, mint az elmúlt 20 évben bármikor. Magyarországon 1995-ben a hypertóniás betegek 14%-a, 2015-ben 88%-a kapott gyógyszer-kombinációt.



Házasságok eredeti értékek szerint

2025-re a jelenlegi 1,13 milliárdról 1,5 milliárdra nő a hypertóniás betegek száma a világon. Gyakorisága miatt a hypertonia a halálozás legjelentősebb populációs szintű kockázati tényezője, évente globálisan egy magyarországi ember haláláért tehető felelőssé.

A magyar Hypertonia Regiszter adatai alapján hazánkban a betegek kevesebb mint fele éri el a vérnyomáscélértéket, pedig a nem kellő vérnyomáskontroll drámaian növeli az összhaltalozást. A vérnyomáskontroll elmaradásának legfontosabb oka, hogy a kezelés során nem következik be az antihipertenzív terápia megfelelő titrálása, illetve a hatékony kettős vagy hármas fix kombinációs terápia bevezetése.

Evidenciák bizonyítják, hogy az akár kezdő terápiaként is alkalmazott fix kombinációs kezelésnek jelentős klinikai előnye van a lépcsőzetes, egy-egy újabb hatóanyag hozzáadásával megvalósított terápiához képest. Magyarországon is kedvező tapasztalatok vannak már a standard dózisok felét, így például 3,5 mg perindopril és 2,5 mg amlodipint tartalmazó fix kombinációval, amely elsősorban I. stádiumú, újonnan diagnosztizált hypertóniások kezdő terápiájaként alkalmazható.

Az ACE-gátló terápia mellett leggyakrabban alkalmazott másik kombinációs komponens a diuretikum. Ezen heterogén csoporton belül az utóbbi évek ajánlásai (NICE 2011, MDT 2014, MHT 2015, ADA 2017) élesen megkülönbö-

tetik a hagyományos tiazid, illetve a tiazidszerű diuretikumokat – utóbbiakat preferálva kedvező morbiditás/mortalitás csökkentő hatásuknak köszönhetően. A tiazidszerű indapamid nemcsak a stroke szekunder prevenciójában rendelkezik igazolt evidenciákkal (PATS és PROGRESS vizsgálat), de neutrális anyagserehatása is megkülönbözteti a gyakorlatból lassan kiszoruló tiazidoktól.

Az indapamid előnyösen kombinálható amlodipinnel is, együttes alkalmazásuk szinergista vascularis hatás révén rendkívüli hatékonyságot eredményez. Ezt bizonyította az EFFICIENT vizsgálat, amelyben indapamid + amlodipin fix kombináció alkalmazásával átlagosan 28,5/15,6 Hgmm-es vérnyomáscsökkenést, valamint 85%-os vérnyomáskontrollt sikerült elérni.

A hypertonia okozta halálozás és morbiditás csökkentése szempontjából egyértelműen a legfontosabb cél a vérnyomáskontroll biztosítása. Ehhez akár már első lépésben is olyan hatékony kettős fix kombinációs kezelésekre van szükség, mint amilyen a perindopril + indapamid, perindopril + amlodipin, illetve a már hazánkban is elérhető indapamid + amlodipin.



És akkor jött az a bizonyos harmadik...

Az esszenciális hypertonia kialakulásában több tényező játszik szerepet (például megnövekedett keringő volumen, emelkedett teljes perifériás érellenállás, kórosan magas RAAS-aktivitás), ezért kézenfekvő, hogy a betegek többségénél a több irányú támadásponttal rendelkező gyógyszer-kombináció alkalmazása lehet eredményes. Az eddigi tapasztalatok, a klinikai adatok azt mutatják, hogy a betegek legalább 30%-ában három, különböző hatástani csoportba tartozó gyógyszer együttes adására van szükség a hosszú távú vérnyomáskontroll fenntartásához.

Az ESH (2013) ajánlása szerint amennyiben a vérnyomáskontroll érdekében több mint két antihipertenzív szer alkalmazása indokolt, akkor az ACE-gátló + diuretikum + kalciumcsatorna-blokkoló hármass kombinációja racionális és javasolt terápiás megoldás. Az egyes hatástani csoportok azonban igen heterogének lehetnek, például metabolikus hatások, hatástartam vagy lipidoldékonyság tekintetében. Ennek megfelelően az ACE-gátlók közül a perindopril, a diuretikumok közül az indapamidot, illetve a kalciumcsatorna-blokkolók közül az amlodipint lehet kiemelni, amelyek mind önmagukban, mind egymással való kombinációikban számos, a CV morbiditást/mortalitást csökkentését igazoló evidenciával rendelkeznek. A perindopril, indapamid és amlodipin kombináció kiváló hatékonyságát több hazai vizsgálat is igazolta (PAINT, PIANIST, PETRA), amelyek közül a legutóbbi 2017-ben került publikálásra.

A PETRA vizsgálatban 997 centrumban, 11 209 beteg bevonása mellett a napi egyszeri adagolású perindop-

ril/indapamid/amlodipin hármass fix kombináció különféle dózisainak (5/1,25/5; 10/2,5/5; 10/2,5/10 mg) hatékonyságát értékelték a rendelői vérnyomásértékek, valamint az ABPM-vizsgálatok adatai alapján. A rendelői vérnyomás-változás a kiindulási vérnyomásnak megfelelő mértékű volt minden stádiumban: I. stádiumban $17,5 \pm 9,5/8,4 \pm 7,5$ Hgmm-rel, II. stádiumban $30,3 \pm 9,9/13,5 \pm 8,70$ Hgmm-rel, illetve III. stádiumban $46,3 \pm 14,9/21,7 \pm 11,5$ Hgmm-rel csökkent a szisztolés/diasztolés (átlag + SD) rendelői vérnyomás ($p < 0,0001$). A vizsgálatban résztvevő betegek közül 76 betegnél végeztek ABPM vizsgálatot. Az átlagos 24 órás vérnyomás $155,5 \pm 17,4/85,3 \pm 11,5$ Hgmm-ről $134,6 \pm 12,5/77,8 \pm 9,0$ Hgmm-re csökkent a három hónapos perindopril/indapamid/amlodipin hármass fix kombinációs kezelés hatására ($p < 0,0001$). A vizsgálat három hónapos periódusa alatt számos metabolikus érték kedvező irányú változást mutatott: az összkoleszterin- ($-8,6\%$), az LDL-koleszterin-szint ($-11,4\%$), a trigliceridszint ($-12,1\%$), illetve az éhomi vércukor ($-6,6\%$) is szignifikánsan, klinikailag releváns mértékben csökkent ($p < 0,0001$).

A PETRA vizsgálat eredményei hiánypótlónak tekinthetők, mivel a világon ez az első olyan nagy esetszámú adatgyűjtés, amelyben egy antihipertenzív hármass fix kombináció hatékonyságát illetően gyűjtöttek adatokat. A vizsgálatban mind a rendelőben mért, mind az ABPM során kapott vérnyomásértékek alapján igazolódott a perindopril-indapamid-amlodipin hármass fix antihipertenzív kombináció 24 órás kifejezett hatékonysága, amely elsősorban olyan hypertoniás betegeknek jelenthet megoldást, akik a korábbi kettős kombinációs terápia alkalmazása mellett nem érik el a kívánatos vérnyomáscélértéket.



A jóból sohasem elég

Ismert összefüggés, hogy a cardiovascularis rizikófaktorok együttes fennállásakor az egyes tényezők önálló veszélyeztetettség értékei nem egyszerűen összeadódnak, hanem multiplikatív módon megsokszorozódnak és jóval nagyobb kockázatot alkotnak. Így nem meglepő, hogy az egyes rizikófaktorok kezelésére adott gyógyszerek hatása is szinergista módon jelentkezik együttes alkalmazásuk során.

A magas vérnyomás kezelésére adott gyógyszerek között a legszélesebb hatástani palettával az ACE-gátlók és a kalciumcsatorna-blokkolók legutóbbi generációi rendelkeznek. Így ezek kombinálása többféle hatékonysági szempontból is kiemelkedik a többiek közül (ASCOT, ACCOMPLISH).

Ahogy adott vérnyomáscsökkentő szerek kombinálása szinergista előnyt jelent, úgy egyes antihipertenzív gyógyszerek és az atorvasztatinkezelés együttes alkalmazásakor hasonlóképpen többlet eredményesség volt megfigyelhető. Az ASCOT

vizsgálat utólagos elemzése igazolta, hogy az atorvastatin + amlodipin + perindopril kombinációhoz való hozzáadása, illetve egyidejű alkalmazása további jelentős csökkenést eredményez a cardiovascularis események tekintetében.

A statinok esetében azonban világszerte kedvezőtlenek az adherenciára vonatkozó adatok, amely különösképpen igaz Magyarországra is, ahol a tizenkettedik havi perzisztencia értéke mindössze 22% (Finnországban 75%, az USA-ban 35%), azaz nálunk tíz betegből csupán kettő váltja ki gyógyszerét az első felírást követő év végén.

Ezen a kedvezőtlen hazai adherenciaadaton tudunk javítani az atorvastatin + amlodipin + perindopril fix kombinációs terápiával, hiszen tudjuk, hogy a két antihipertenzív szer korábbi fix kombinációja (perindopril + amlodipin) esetében a tizenkettedik havi perzisztencia 74%-os volt, amely az atorvastatinnal kiegészített hármas fix kombináció esetén is közel azonos értékűnek várható. Ennek alapján a statint szedők arányának megháromszorozódása jöhet létre.

Fontos egyúttal felhívni a figyelmet arra is, hogy az adherencia romlásában a médiának bizonyítottan szerepe van! Fel kell hívnunk a gyógyszeres terápia vonatkozásában érintett intézmények és társaságok figyelmét, hogy lépjenek fel kellő szigorral a szakmaiatlan negatív propaganda ellen. Ez annál is inkább fontos, miután egy dán vizsgálat kimutatta, hogy a médiában jelentkező szkepticizmus megjelenése kapcsán a statinok korai elhagyásának kockázata fokozódik, és ezzel párhuzamosan nő a myocardialis infarktusok száma.



És jött egy új szerelem...

A koszorúér-betegség évente 7 millió ember életét követeli, ennek közel felében a hypertonia játszik szerepet. Élettani tanulmányainkból jól ismert, hogy a vérnyomást két tényező, a perctérfogat és a teljes perifériás érellenállás szorzata határozza meg. A perctérfogat pedig a pulzusszám és a

verőtérfogat szorzata, így könnyű belátni, hogy a szimpatikus idegrendszer túlműködése, az emelkedett szívfi-

rekvencia hogyan okoz magas vérnyomást. A tartós szimpatikus túlműködés a szívre kifejtett káros hatások (BK-hypertrophia, fokozott kontraktilitás, malignus kamrai ritmuszavarok) mellett a vesében állandósítja a renin-túlprodukción, a RAAS tartós aktiválódását okozva. Az angiotenzin II ugyanakkor további noradrenalinfelszabaduláshoz vezet (vagyis a szimpatikus túlműködés és a RAAS fokozott aktivitása egymást erősíti), emelkedik a szisztémás vérnyomás, valamint az intraglomerularis nyomás, amely proteinuriához, nephropathiához vezet.

A fokozott neurohormonális aktivitás csökkentése nemcsak elméletileg csökkenti a cardiovascularis kockázatot, számtalan evidencia támasztja alá az ACE-gátló perindopril és a kardioszelektív β -blokkoló bisoprolol előnyeit. A bisoprolol 24-órás hatástartamú és vérnyomáscsökkentő hatékonysága a perindopril hozzáadásával megduplázódik. A β -blokkád közel egyharmadával csökkenti koszorúér-betegekben az ischaemiás események kockázatát, AMI után és krónikus szívelégtelenségben a mortalitást. Ez a protektív hatás perindopril hozzáadásával tovább növelhető, hiszen hypertóniában, ISZB-ben és infarktus után a perindopril javítja az életkilátásokat, csökkenti a mortalitást. Az ADVANCE, EUROPA és a PROGRESS vizsgálatok tanulsága szerint a β -blokkolóhoz hozzáadott perindopril további előnyöket jelent nemcsak a cardiovascularis mortalitás, a nem halálos infarktus és stroke tekintetében, de az összmortalitást is csökkenti.

A gyógyszerek hatékonysága, a klinikai vizsgálatokban igazolt preventív szerepe csak akkor érvényesül, ha a beteg beveszi a felírt orvosságokat. Márpedig a statisztikák azt mutatják, hogy például AMI után hat héttel a betegek 30%-ának már nem optimális a gyógyszereszedése, míg két évvel a betegek fele már nem szedi a β -blokkolót vagy ACE-gátlót. A perindoprilalapú fix kombinációk világában a legújabb szerelemként feltűnt bisoprolol tartalmú kombinációs készítmény teljesen új a palettán. A fix kombinációk azon elméleti előnye, mely szerint a külön-külön adott szerekhez képest javítják a betegek adherenciáját, alapvető jelentőségű a későbbi események kivédése szempontjából.

A közlemény megjelenését az Egis Gyógyszergyár Zrt. támogatta. A közleményben szereplő adatok és információk a szerző nézeteit tükrözik. Bármely említett termék alkalmazásakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

JELENTŐS HAZAI ÉS NEMZETKÖZI VIZSGÁLATOK ÉS METAANALÍZISEK

A polypill stratégia új hajtása: quadpill alkalmazása hypertonia kezdő terápiájában. A Quadpill study

A hypertonia igazoltan egyik vezető oka a megelőzhető morbiditásnak, mortalitásnak, és a vérnyomás-csökkentő szerek haszna bizonyított. Monoterápiában átlagosan 9/5 Hgmm vérnyomáscsökkenés várható. Ugyanakkor számos tényező (csökkent adherencia, compliance, bonyolult terápiás lépések, még mindig gyakori monoterápia, emelkedő dózisok melletti csökkenő hatékitás, tolerabilitás) miatt a gyakorlatban a hatékony kontroll hiányát tapasztaljuk.

A kettős kombinációs kezdő antihipertenzív terápiával kapcsolatos kedvező evidenciák és a továbbra is meglévő nem tökéletes vérnyomáskontroll hiánya vetette fel azt a gondolatot, hogy ultra alacsony dózisban alkalmazva több hatóanyagot egy kapszulába adagolva javulhat a compliance, minimalizálódhat a mellékhatások száma kezdő hypertoniaterápia esetén.

Áttekintve a MEDLINE, FDA, EMA, WHO klinikai vizsgálati regisztereket végül 36 randomizált, placebokontrollált vizsgálatban (n=4721 résztvevő) alkalmazott quarter dose (az adott szer nemzeti regiszterben rögzített leggyakoribb standard kiszerelésének negyed dózisa) mono-, illetve kombinált terápia (vizsgált hatástani csoportok: ACEI/ARB, β -blokkolók, CCB, tiazid vagy tiazidszerű diuretikumok) hatékonyságát értékelték. A negyed dózisban alkalmazott monoterápia versus placebo összehasonlítás során a szisztolés vérnyomás-csökkenés 4,7 Hgmm (3,9–5,4, 95% CI), diasztolés vérnyomás-csökkenés 2,4 Hgmm (1,9–2,8, 95% CI) volt a placebocsoporthoz képest (p<0,0001). Tizennégy vizsgálatban fordult elő advers esemény (n=1838), de nem volt emelkedés a placebocsoporthoz képest (RR 1,0, 95% CI 0,88–1,1). Két hatóanyag 1/4-1/4 dózisban történt alkalmazásával kapcsolatban hat vizsgálatot értékelték (n=312), ahol a szisztolés vérnyomás-csökkenés 6,7 Hgmm (4,8–8,6, 95% CI), a diasztolés vérnyomás-csökkenés 4,4 Hgmm (3,3–5,5, 95% CI) volt a placebocsoporthoz képest (p<0,0001). Mellékhatások tekintetében nem volt érdemi különbség (RR 0,93, 95% CI 0,29–2,9). Három vagy négy hatóanyag együttes 1/4-1/4 dóziséval nem találtak értékelhető adatot a vizsgált regiszterekben.

Az ausztráliai randomizált, placebokontrollált, kettős vak, crossover vizsgálatban arra keresték a választ, hogy egy kapszulában kiszerelt fix (ultra alacsony, quarter adag) dózisú négykomponensű (37,5 mg irbesartan, 1,25 mg amlodipin, 1,25 mg hydrochlorothiazid, 12,5 mg atenolol) „quadpill” terápia mennyire hatékony és biztonságos hypertonia kezdő terápiájában a placebokontrollhoz képest.

Módszer

2014. november és 2015. december közt 55 beteg szűrése történt, melyből 21 fő került randomizálásra 1:1 arányban

aktív, illetve placeboterápiás ágra. A vizsgálatban alkalmazott negyed standard dózisú gyógyszerek közös zselatin-kapszulába (DBCaps; Capsugel, Morristown, NJ, USA) történő csomagolása kalibrált laborban történt a GMP (Good Manufacturing Practice) előírásainak megfelelően. A placebokészítmény tulajdonságaiban hasonlóan maszkolt kapszulába került kiszerelésre. A gyógyszer reggeli bevételét javasolták, életmódi tanácsadás is történt. A vizsgálati gyógyszert térítésmentesen adták, a vizitek utazási, parkolási költségeit térítették.

Bevonási kritériumok

Beleegyező nyilatkozat, ≥ 18 év, két alkalommal mért rendelői vérnyomás szisztolés ≥ 140 és/vagy diasztolés vérnyomás 90 Hgmm felett, kiindulási ABPM során szisztolés ≥ 135 Hgmm és/vagy diasztolés ≥ 85 Hgmm vérnyomás, nem alkalmaz vérnyomáscsökkentő gyógyszert. Kizárási kritérium: tervezett hatóanyagok iránti ismert ellenjavallat, súlyos vagy akcelerált hypertonia, terhesség, három hónapnál rövidebb életkilátással járó társbetegség, beleegyező nyilatkozatra képtelen állapot.

A vizsgált populáció: 55 szűrt betegből 21 személy került randomizálásra, egy beteg visszautasította a beleegyezését, két személy a 4. hét végén a vizsgálatból, így 18 beteg fejezte be végül a vizsgálatot. A 21 fő jellemzői kiinduláskor: férfi 10 (48%); felsőfokú végzettség: 9 (43%), kiindulási 24 órás ABPM szisztolés/diasztolés vérnyomás: 140 (9)/87 (8) Hgmm; rendelői szisztolés/diasztolés vérnyomás: 154 (14)/90 (11) Hgmm; hypertonia fennállása: 4,2 hónap; diabetes: 2 (10%); HLP: 5 (24%); korábbi myocardialis infarktus: 0; korábbi coronariarevascularisatio: 0; cerebrovascularis betegség: 0; korábbi depresszió: 4 (19%), fennálló dohányzás: 5 (46%).

Intervenciók

A kiindulási viziten (Vizit 1) a rendelőben vérnyomásgyógyszert nem alkalmazó személyeknél, két alkalommal két különböző napon mért $>140/90$ Hgmm vérnyomás esetén (OMRON T9P készülékkel, nyugalomban, ülve, 2. és 3. mérés átlagával számolva) klinikai compliance-, mellékhatás-kérdőív kitöltése, laborvizsgálat, ABPM-vizsgálat történt. Ezt követően történt a randomizáció. A 4. héten (Vizit 2) 24 órás ABPM, labor, advers események követése történt. Ezt követően 2 hét kimosási periódus, majd a 6. héten (Vizit 3)

24 órás ABPM-vizsgálat, majd négy hétig váltott/keresztezett adagolás és a 10. héten (Final Visit) záróvizit során 24 órás ABPM, laborvizsgálat, adverz események rögzítése, alkalmazhatóság- és tolerabilitás-kérdőív kitöltése történt.

Mérések és definíció, klinikai végpontok

Elsődleges végpont: Átlagos 24 órás szisztolés vérnyomás-csökkenés a 4. héten ABPM-vizsgálattal.

Másodlagos végpont: Átlagos 24 órás diasztolés, a nappali és éjszakai szisztolés és diasztolés vérnyomáscsökkenés a 4. héten ABPM-vizsgálattal, a rendelői szisztolés és diasztolés vérnyomás csökkenése. A kontrollált vérnyomást (24 órás ABPM: <135/85 Hgmm, rendelői vérnyomás: <140/90 Hgmm) elérték aránya. Adverz események, kísérő laboreltérések gyakorisága, elfogadhatóság, tolerabilitás mértéke.

Statisztikai analízis: Páros t-tesztel, SAS Version 9.4 program alkalmazásával készült.

Eredmények: A quadpill fázis kiindulási (Hgmm), kezelésvégi vérnyomás (Hgmm) és az SD-érték; placebo-fázis kiindulási (Hgmm), kezelésvégi vérnyomása (Hgmm) és az SD-érték; quadpill fázis vérnyomásváltozásának és a placebo-fázis vérnyomásváltozásának különbsége (ΔRR , 95% CI); p-érték sorrendjében a következők:

Elsődleges végpont: 24 órás szisztolés vérnyomáscsökkenés: 138,4 (7,3), 119,6 (7,6); 137,1 (10,4), 138,2 (10,0); 18,7 (14,3–23,0); $p < 0,0001$.

Másodlagos végpont: ABPM: 24 órás diasztolés vérnyomáscsökkenés: 86,7 (10,6), 73,3 (8,7); 85,1 (9,4), 87,6 (11,9); 14,2 (11,5–16,9); $p < 0,0001$. Nappali szisztolés vérnyomáscsökkenés: 141,7 (7,7), 121,4 (7,9); 140,3 (11,6), 143,7 (10,5); 22,3 (17,7–26,9); $p < 0,0001$. Nappali diasztolés vérnyomáscsökkenés: 89,9 (11,0), 75,7 (9,2); 87,9 (9,5), 91,1 (12,5); 15,3 (12,6–18,1); $p < 0,0001$. Éjszakai szisztolés vérnyomáscsökkenés: 128,8 (13,4), 114,4 (9,0); 126,2 (9,2), 125,4 (13,4); 10,4 (2,6–18,3); $p < 0,0128$. Éjszakai diasztolés vérnyomáscsökkenés: 77,7 (12,9), 66,8 (8,9); 77,8 (10,0), 79,4 (13,1); 12,5 (7,9–17,1); $p < 0,0001$. Rendelői szisztolés vérnyomáscsökkenés: 149,9 (16,7), 122,1 (8,8); 145,8 (10,2), 144,6 (12,2); 22,4 (16,5–28,3); $p < 0,0001$. Rendelői diasztolés vérnyomáscsökkenés: 87,4 (10), 71,8 (8,9); 86,1 (11,3), 84,8 (12,1); 13,1 (8,9–17,3); $p < 0,0001$.

A kontrollált vérnyomást elérték aránya 24 órás ABPM (<135/85 Hgmm) során quadpill fázis: 83% (15/18); placebo-fázis: 39% (7/18); risk ratio: 2,14; 95% CI: 1,25–3,65; $p = 0,0053$. Rendelői vérnyomásmérés során célértéket (<140/90 Hgmm) elérték aránya quadpill fázis: 100% (18/18), placebo-fázis: 33% (6/18), risk ratio: 3,01; 95% CI: 1,54–5,89; $p = 0,0013$. Az átlagos szívfrekvencia különbség a quadpill vs. placebo-fázisban: 6,5/perc (95% CI, 2,3–10,6) volt. A kreatininérték-változás 4,4 mmol/l (95% CI 0,9–7,8, $p = 0,02$, S), szérumhúgysavszint-különbség: 0,03 mmol/l; (95% CI: 0,01–0,04; $p = 0,003$ S), szérumvércukor-különbség: 0,2 mmol/l (0,02–0,4; $p = 0,04$ S), de 12% feletti változás nem volt. A májfunkció-, lipid-, ionértékekben nem volt

differentia a két kezelési csoportban. Súlyos adverz esemény nem történt, várható adverz esemény nem történt. A terápiás compliance kitűnő volt: hiányzó kapszulák száma az utolsó héten: quadpill/placebo: 0,2 (SD: 0,4)/0,3 (SD: 0,6). Kérdőívek alapján a 18 személyből a gyógyszerelést nagyon egyszerűnek tartotta: 13 fő, egyszerűnek: 5 fő. A későbbi quadpill kezelést vállalná nagy valószínűséggel: 10 fő, valószínűen: 8 fő.

Összefoglalás

A randomizált, placebokontrollált, kettős vak, crossover vizsgálatban az egy kapszulában kiszerelt fix (ultra alacsony, quarter adag) dózisu négykomponensű (37,5 mg irbesartan, 1,25 mg amlodipin, 1,25 mg hydrochlorothiazid, 12,5 mg atenolol) „quadpill” terápia a 24 órás ABPM-vizsgálat során 18,7/14,2 Hgmm vérnyomáscsökkentést mutatott, a rendelői vérnyomás átlagosan 22,4/13,1 Hgmm csökkentésével a 140/90 Hgmm célértékét az összes betegnek ($n = 18$) sikerült elérni a hypertonia kezdő terápiájában a placebokontrollhoz képest, adverz események nélkül.

Az ötletes ultra alacsony dózisu quadpill terápia a „minivizsgálat” során egyszerű adagolás, javuló terápiás compliance, kevesebb mellékhatás mellett effektívebb vérnyomáskontrollt biztosít kezdő hypertonia kezelése esetén, mint a teljes dózisu monoterápia, vagy a lépcsőzetesen felépített kombinációs terápia vagy az egy vagy két szerrel negyed dózisban alkalmazott terapiák a placebo-kontrollhoz képest.

Ugyanakkor kritizálható a bevont betegek alacsony száma, a rövid követési idő, a kiválasztott szerek típusa, száma (például atenolol, HCT kedvezőtlen metabolikus hatásai vs. indapamid, nebivolol), az adverz események alacsony betegszám miatti gyenge statisztikai erőssége, valamint a hosszú távú követés hiánya miatt keményvégpont-eredmények nincsenek; direkt összevetés a jelenlegi terápiás kezelési módokkal nincs, illetve később a hypertoniabetegség esetleges akcelerációja során a további terápiás lépések is kérdésesek.

Forrás: Clara K Chow, Jay Thakkar, Alex Bennett, Graham Hillis, Michael Burke, Tim Usherwood, Kha Vo, Kris Rogers, Emily Atkins, Ruth Webster, Michael Chou, Hakim-Moulay Dehbi, Abdul Salam, Anushka Patel, Bruce Neal, David Peiris, Henry Krum, John Chalmers, Mark Nelson, Christopher M Reid, Mark Woodward, Sarah Hilmer, Simon Thom, Anthony Rodgers. Quarter-dose quadruple combination therapy for initial treatment of hypertension: placebo-controlled, crossover, randomised trial and systematic review. The Lancet. February 9, 2017; www.thelancet.com http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30260-X

dr. Várallyay Zoltán

Karolina Kórház, Belgógyászati Mátix,
Kardiopulmonológiai Egység;
9200 Mosonmagyaróvár, Régi Várház tér 2–4.
E-mail: vzoles@freemail.hu

JELENTŐS HAZAI ÉS NEMZETKÖZI VIZSGÁLATOK ÉS METAANALÍZISEK

ACE-gátlók vagy ARB-k? Mi a független összehasonlító elemzések eredménye szívelégtelenségben nem szenvedő betegek esetében?

BENCZÚR Béla

Az összefoglaló Bangalore S, Fakhri R, Toklu B, Ogedegbe G, Weintraub H, Messerli FH. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers in patients without heart failure? Insights From 254,301 Patients From Randomized Trials. Mayo Clin Proc 2016;91(1):51-60. metaanalízis alapján készült.

ÖSSZEFOGLALÁS Mind az ACE-gátlók, mind az ARB-k hatékony, bevált gyógyszerei a szív-ér rendszeri betegségeknek, illetve a hypertóniának. A két gyógyszer-csoport egymással szembeni hatékonysága/biztonságossága régóta vita tárgyát képezi. Egy nagy metaanalízis szerzői összehasonlították az ACE-gátlók és az ARB-k hatékonyságát és biztonságosságát szívelégtelenségben nem szenvedő betegekben, 106 randomizált tanulmány 254 301 betege alapján. A metaanalízisbe placebokontrollált, aktív kontrollós, illetve az ACE-gátlókat az ARB-kkel direkt módon összehasonlító tanulmányok is bekerültek. A placebokontrollós tanulmányok alapján az ACE-gátlók csökkentik az összmortalitást, a cardiovascularis halálozást és a nem halálos infarktuszok számát, szemben az ARB-kkel. Úgy tűnhet, az ACE-gátlók tehát hatékonyabbak. Ez azonban csak a 2000 előtt befejezett klinikai vizsgálatokra igaz. A 2000 utáni tanulmányokban már nem volt különbség az ACE-gátlók, illetve az ARB-k okozta kimenetelben, mint ahogyan a két gyógyszer-csoportot direkt módon összehasonlító tanulmányokban sem találtak különbséget közöttük. A cikk ennek hátterét vizsgálja és magyarázza el.

Kulcsszavak: metaanalízis, kemény végpont, ACE-gátló, ARB, összhálózás, cardiovascularis halálozás

ACEi or ARB? What are the results of the comparative analysis?

Benczúr B, MD

SUMMARY Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEis) and angiotensin receptor blockers (ARBs) are treatment options for patients with cardiovascular disease (CVD) or those with cardiovascular risk factors. The comparative efficacy and safety of ACEis and ARBs have been much debated. To compare the benefits of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEis) and angiotensin receptor blockers (ARBs) in patients without heart failure a metaanalysis was carried out based on 254.301 subjects of 106 randomised trials. Meta-analysis included randomized trials of ACEis and ARBs compared with placebo or active controls and corroborated with head-to-head trials of ARBs vs ACEis. According to placebo controlled studies ACEis but not ARBs reduced all-cause mortality, cardiovascular mortality and MI. It seems that ACEis are more effective than ARBs. But this is only true if we take into account the trials before 2000. The analysis restricted to trials published after 2000 revealed similar outcomes with ACEis vs placebo and ARBs vs placebo. Head-to-head comparison trials of ARBs vs ACEis exhibited no difference in outcomes. The underlying causes and details are explained in this review.

Keywords: metaanalysis, hard endpoint, ACE-inhibitor, ARB, all-cause mortality, cardiovascular mortality

Tolna Megyei Balassa János Kórház,
I. Sz. Belgyógyászat (Kardiológia/Nephrológia),
Szekszárd

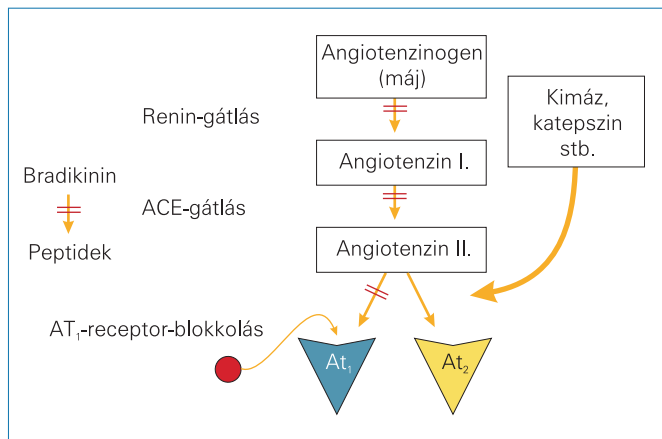
Levelezési cím:

Dr. Benczúr Béla,
Tolna Megyei Balassa János Kórház,
I. Sz. Belgyógyászat (Kardiológia/Nephrológia);
7100 Szekszárd, Béri Balogh Ádám u. 5-7.

Hypertonia és Nephrologia
2017;21(5):237-41.

Arenin-angiotenzin-aldoszteron rendszert különböző szinteken gátló szerek, az ACE-gátlók és az angiotenzinreceptor-blokkolók alapvető gyógyszerek a szív-ér rendszeri betegségben szenvedő betegek kezelésében. Ugyanakkor széles körű vita övezi azt a kér-

dést, vajon az ACE-gátlók vagy az ARB-k hatékonyabbak, illetve biztonságosabbak-e? Az ACE-gátlókat placebóval összehasonlító tanulmányok 1990 és 2000 között zajlottak és jelentős kockázatsökkenést igazoltak a mortalitás/morbiditás tekintetében. Ezzel szemben az ARB-



1. ábra. A renin-angiotenzin rendszer gátlása

vizsgálatok, melyek főleg 2000 után történtek, nem tudtak mortalitásbeli előnyöket felmutatni placebóhoz képest. Ennek fényében nem meglepő, hogy mind az európai (1), mind az amerikai irányelvekben (2) az ACE-gátlók elsőbbséget élveznek az ARB-kkel szemben, utóbbiakat a guideline-ok csak második vonalbeli szerként, ACE-gátló intolerancia esetén javasolják. Ez az alapvetően téves következtetés abból a feltételezésből indult ki, mintha a placebocsoportok hasonlóak lettek volna az ACE-gátlós, illetve ARB-s vizsgálatokban. Pedig azáltal, hogy legalább 10 évvel később végezték az ARB-vizsgálatokat, a bevont betegek erősebb primer, illetve szekunder prevencióban részesültek, hiszen a prevenció ajánlások, a hypertonia- és diabeteskezelésre vonatkozó vezérfonalak is változtak.

A RAAS áttekintése

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) a szervezet homeosztázisának fenntartásában kiemelkedő szerepet játszik. Gyors aktiválódása rövid távon protektív hatású, a vérnyomás, a vérkeringés, az életfontos szervek perfúziójának fenntartására irányul. Hosszú távon azonban a RAAS tartós aktiválódása maladaptív folyamatokat indít el, az AngII és aldoszterontúltermelés hatására fokozódik a vese Na- és folyadék-visszatartása, a vértérfogat növekedése, mely vérnyomás-emelkedéshez, az érfalak és a bal kamra izomtömegének megnövekedéséhez, később szívelégtelenséghez vezethet (3). Maga az AngII a leghatékonyabb vasoconstrictor hormonok egyike, mely az endothel törékeny egyensúlyát a proliferatív, thromboticus és gyulladásos folyamatok felé tolja el. Emiatt az AngII hatásának, a RAAS aktivitásának gátlása elméleti szempontok és a gyakorlati bizonyítékok alapján is alapvető jelentőségű a hypertonia, valamint a szív-ér rendszeri betegségek kezelésében. A RAAS-t több ponton lehet blokkolni, az első lépés rögtön a vesében termelődő renin hatásának gátlása, direkt renininhibitor (DRI) segítségével. Bár ígéretesen indult az egyetlen DRI, az aliskiren pályája, igazi evidencia hiányában egyelőre nem terjedt el a terápiás

gyakorlatban. Nem így az ACE-gátlók, melyek az angiotenzinkonvertáló-enzim gátlásával hatékonyan blokkolják az AngI-ből az AngII-be történő átalakulást, ráadásul blokkolják az egyik leghatékonyabb endogén vasodilatátor, a bradikinin lebomlását (1. ábra). Ugyanakkor nagyfokú hatékonysága, sikeressége mellett éppen a bradikinin-mechanizmus jelenti használatának legnagyobb korlátját is: a betegek 10–30%-a száraz köhögést, torokkaparást panaszol ACE-gátló szedése mellett, míg közel 1%-os a prevalenciája az ACE-gátlók súlyosabb mellékhatásának, a potenciálisan életveszélyes angioneurotikus oedémának. Ráadásul az ACE-enzim bénítása sosem képes az AngII képződését teljesen megakadályozni, hiszen AngII képződhet nem ACE útján is (katepszin, kimáz). Ez a mechanizmus az esetek egy részében egészen kifejezett lehet és az ACE-gátlók mellett észlelt terápiarefrakter hypertonia lehetséges okaként kell gondolnunk rá.

Éppen ezen elméleti megfontolások miatt fejlesztették ki az AngII kompetitív antagonistáit, az ARB-ket, melyek az AT₁-receptorokon hatva megakadályozzák az AngII odakötődését, ezáltal kivédik annak kedvezőtlen hatásait. Ezek a szerek értelemszerűen mentesek az ACE-gátlók mellékhatásaitól és elvileg tökéletesebb RAAS-blokkadot tudnak létrehozni. A RAAS gátlásának negyedik lehetősége az aldoszteronantagonisták, vagy mineralokortikoidreceptor-antagonisták (MRA), a spironolakton és eplerenon, melyek hatását még mindig kevésbé használjuk ki a mindennapi gyakorlatban, pedig szívelégtelenségben, posztinfarktusos állapotban komoly evidenciákkal rendelkeznek és hypertóniában is adhatnánk többet őket.

Az analízisbe bevont klinikai tanulmányok jellemzői

A bizonyítékokon alapuló orvoslás korában a guideline-ok megállapításait, ajánlásait az evidenciákra alapozzák. Az evidenciák hierarchiájában a randomizált, kontrollált tanulmányok, illetve ezek metaanalízise jelentik a legmagasabb szintű bizonyítékokat. A metaanalízis több, hasonló célú és hasonló kérdésre választ kereső vizsgálat adataiból készült összevont, összegző elemzés, mely általában a szakirodalomban megjelent közleményeken alapul. Előnye többek között, hogy a hatás becslése vagy valamely hipotézis vizsgálata sokkal nagyobb mintán végezhető el, mint az egyes vizsgálatokban külön-külön. Ahhoz, hogy a metaanalízis eredménye kellően hiteles legyen, a leggondosabb módszertannal kell az elemzés alapját képező tanulmányokat kiválogatni.

Az említett metaanalízis szerzőcsoportja azokat a PubMed, Embase, illetve Cochrain adatbázisban fellelhető, 1980 és 2015 között elvégzett randomizált vizsgálatokat vette figyelembe az analízis során, melyek 1. az ACE-gátlókat, illetve az ARB-ket placebóval, aktív kontrollal vagy egymással direkt módon hasonlították össze, 2. leg-

alább 100 beteget követtek minimum egy évig, 3. a bevont betegek nem szenvedtek szívelégtelenségben, és 4. az alábbi végpontokat vizsgálták: összhálozás, cardiovascularis halálozás, szívinfarktus, angina, stroke, szívelégtelenség, revascularisatio, új keletű diabetes, végstádiumú vesebetegség, a kreatininszint megkettőződése, hyperkalaemia, mellékhatások miatti gyógyszerelhagyás. Ezek alapján 106 tanulmány 254 301 betegének adatait dolgozták fel, akiket átlagosan 3,7 évig követtek ezekben a vizsgálatokban.

Eredmények

ACE-gátlók/ARB-k placebokontrollos vizsgálatai

A placebokontrollos vizsgálatokban [az ismertebbek közül: EUROPA (4), HOPE (5), QUIET (6), SCAT (7)] az ACE-gátlók (benazepril, ramipril, captopril, enalapril, quinapril, fosinopril, perindopril) szignifikáns mértékben csökkentették a legtöbb végpont, köztük az összmortalitás, a cardiovascularis mortalitás, a myocardialis infarktus, a stroke, a szívelégtelenség, a veseelégtelenség, az új keletű diabetes kockázatát, míg a mellékhatás miatti gyógyszerelhagyás szignifikánsan nőtt. Ezzel szemben az ARB-k nem befolyásolták az össz- és a szív-ér rendszeri halálozást, szignifikáns jótékony hatást a stroke, a szívelégtelenség, az új keletű diabetes és a vesebetegség progressziója terén igazoltak, de több volt mellettük a hyperkalaemia. Az ARB-k (irbesartan, valsartan, candesartan, telmisartan) melletti várt, de elmaradt mortalitási előnyök okait vizsgálva kiderült, hogy az újabb, tehát az ARB-s tanulmányok [IDNT (8), IRMA (9), PROFESS (10), RENAAL (11), TRANSCEND (12)] placebocsoportjaiban jóval kisebb volt az események előfordulása, mint az ACE-gátlós vizsgálatokban (2. ábra). Jól látható, hogy az ACE-gátlós vizsgálatok betegei nagyobb arányban voltak koszorúérbetegek, többen dohányoztak, összességében nagyobb kockázatúak voltak, mint az ARB-vizsgálatok betegei. Ugyanakkor utóbbiak jóval magasabb arányban voltak már előzőleg RAAS-gátlóval kezelve, ezzel is csökkentve a kockázataikat. Ennek megfelelően az ACE-gátlók vizsgálatában több halálozás, nagyobb számú cardiovascularis esemény fordult elő, mint az ARB-s vizsgálatok placeboágán. Egész egyszerűen a 2000 utáni tanulmányok betegei hatékonyabb prevenció kezelésben részesültek a placebocsoportban is, mint a korábbi évek vizsgálatában. Ennek a ténynek döntő szerepe van az ACE-gátlók vagy ARB-k hatékonyságára, hiszen minél alacsonyabb a placebocsoportban az eseményráta, annál valószínűbb, hogy a kemény végpontok (összhálozás, cardiovascularis halálozás, szívinfarktus) tekintetében nem lehet előnyöket kimutatni. Mikor az analízist csak a 2000 után végzett klinikai vizsgálatokra korlátozták, már nem mutatkozott különbség az ACE-gátlók és az ARB-k hatékonysága között.

Jellemzők	ACE-gátló- placebocsoport	ARB- placebocsoport
Vizsgálatok száma	32	18
2000 utáni vizsgálatok	18/32 (56%)	18/18 (100%)
2005 utáni vizsgálatok	9/32 (28%)	14/18 (78%)
Átlagéletkor	57,4	55,6
Férfiak	63,6%	55,7%
Korábbi AMI	23,7%	11,6%
Korábbi stroke	11,9%	7,9%
Koszorúér-betegség	51,1%	29,8%
Korábbi PCI	13,8%	9,8%
Korábbi CABG	10,5%	7,6%
Dohányzás	18,8%	16,2%
RAAS-gátló-használat	3,22%	20,09%
Kiindulási szisztolés nyomás	137,44%	136,31%
Éves halálozás	2,65%	2,05%
Éves cardiovascularis halálozás	2,56%	1,56%
Éves infarktuskockázat	1,13%	1,04%
Éves anginakockázat	5,59%	1,42%
Éves strokekockázat	0,90%	1,38%
Éves szívelégtelenség-kockázat	3,62%	2,00%

2. ábra. Az ACE-gátló, illetve ARB-tanulmányok placebocsoportjainak eltérő kockázata

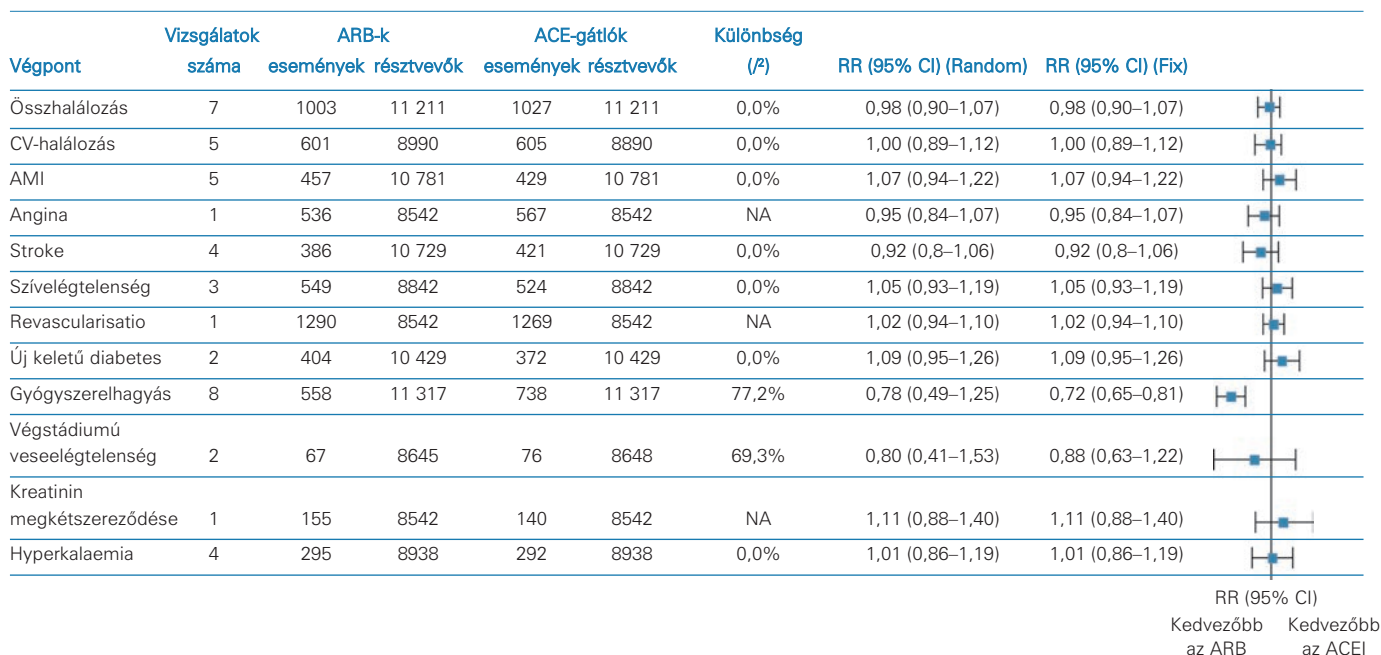
Bangalore S, Fakheri R, Toklu B, Ogedegbe G, Weintraub H, Messerli FH. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin Receptor Blockers in Patients Without Heart Failure? Insights From 254,301 Patients From Randomized Trials. *Mayo Clin Proc* 2016;91(1):51-60.

ACE-gátlók/ARB-k aktív kontrollos vizsgálati

Az aktív kontrollos vizsgálatokban, melyekben az ACE-gátlókat egyéb szerekhez hasonlították, az ACE-gátlók csökkentették az infarktus, az új keletű diabetes és a vesefunkció romlásának a kockázatát azon az áron, hogy nőtt az anginák, a stroke és a hyperkalaemia veszélye. Az ARB-k a hasonló elrendezésű vizsgálatokban előnyösek voltak a szívelégtelenség, a diabetes és a veseelégtelenség kivédésében, a hyperkalaemia fokozott előfordulása árán.

ACE-gátlók és ARB-k direkt összehasonlító vizsgálati

Két gyógyszer-csoport hatásai közti különbségeket leginkább a direkt összehasonlító vizsgálatokból tudhatjuk meg, hiszen enélkül két hatástani csoport összehasonlítása olyan, mintha almát hasonlítanánk össze a körtével. 8 ilyen típusú vizsgálat 22 500 betegének adatai alapján kiderült, hogy sem a halálozásban, sem az infarktus kockázatában nem volt különbség az ACE-gátlók és az ARB-k között, az egyetlen különbséget az jelentette, hogy az ARB-ket jobban tolerálták a betegek, hiszen kevesebb volt



3. ábra. Az ACE-gátló és ARB-tanulmányok direkt összehasonlítása

Bangalore S, Fakheri R, Toklu B, Ogedegbe G, Weintraub H, Messerli FH. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin Receptor Blockers in Patients Without Heart Failure? Insights From 254,301 Patients From Randomized Trials. *Mayo Clin Proc* 2016;91(1):51-60.

a gyógyszerelhagyás (3. ábra). A legismertebb ilyen típusú vizsgálat az ONTARGET volt, ahol a ramiprilhez képest semmilyen összehasonlításban nem volt rosszabb a telmisan (13).

kent, hiszen napjainkban már hatékonyabban kezeljük a vérnyomást és a diabetest, szigorúbb koleszterin-célértékek elérésére törekszünk. Ezáltal amíg az ACE-gátlók jelentős mortalitáscsökkenést eredményezhettek a jóval magasabb kockázatú placebo-csoporthoz képest, addig bő 10 évvel

Következtetések

Régóta tartja magát az a nézet, miszerint az ACE-gátlókkal végzett tanulmányok „pozitív” eredményűek, míg az ARB-vizsgálatok „negatív” eredményűek voltak. A két gyógyszer-csoport eltérő hatásmechanizmusa alapján felmerült, hogy az ACE-gátlók előnyeit a bradikinin lebomlásának gátlásából adódó „kardioprotektív” hatás magyarázhatja (14). Fontos szempont, hogy az ACE-gátlókkal, illetve ARB-kkel végzett vizsgálatok közötti alapvető különbség, hogy előbbieket 2000 előtt, míg utóbbiakat legalább 10 évvel később végezték. Ez idő alatt a primer és szekunder prevenciók stratégiái olyan sokat fejlődtek, hogy értelemszerűen a bevont betegek kockázata (a placebo-csoportban is) jelentősen csök-

4. ábra. Az ESC/ESH'13 által javasolt vérnyomáscsökkentők speciális állapotokban

Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31(7):1281-357.

Tünetmentes szervkárosodás

BK-hypertrophia	ACE, Ca-antagonista, ARB
Tünetmentes atherosclerosis	Ca-antagonista, ACEI
Microalbuminuria	ACE, ARB
Veseelégtelenség	ACEI, ARB

Klinikai esemény

Korábbi stroke	Bármely hatékony vérnyomáscsökkentő
Korábbi infarktus	BB, ACEI, ARB
Angina pectoris	BB, Ca-antagonista
Szívelégtelenség	Diuretikum, BB, ACEI, ARB, MRA
Aortaaneurysma	BB
Pitvarfibrilláció (prevenció)	ARB, ACEI, BB
Pitvarfibrilláció (frekvenciakontroll)	BB, non-dihidropiridin, Ca-antagonista
Proteinuria	ACEI, ARB
Perifériás érbetegség	ACEI, Ca-antagonista

Kísérő állapot

Izolált szisztolés hipertonia (időskor)	diuretikum, Ca-antagonista
Metabolikus szindróma	ACEI, ARB, Ca-antagonista
Diabetes mellitus	ACEI, ARB
Terhesség	Methyldopa, BB, Ca-antagonista
Feketék	diuretikum, Ca-antagonista

később az ARB-k a jobban kezelt placebo-csoport betegeihez képest (nagy dózisú statinok, vérnyomáscsökkentők, rizikófaktorok erősebb csökkentése) már további halálozáscsökkenést nem tudtak elérni. Egy másik fontos körülmény, amely a különbséget magyarázhatja, hogy az ACE-gátlókat vizsgáló tanulmányok betegei korábban RAAS-blokkolót nem kaptak, szemben az ARB-vizsgálatokkal, ahol a betegek nagy része korábban már szedett ACE-gátlót, így azok előnyös kockázatsökkentő hatásai érvényesülhettek. Az aktív kontrollal vizsgálatoknál is megfigyelhetünk egy érdekességet: az ACE-gátlók csökkentették az infarktus és a diabetes előfordulását, de növelték a stroke relatív kockázatát, főleg a dihidropidin Ca-antagonistákkal végzett összehasonlító tanulmányokban. Ezzel szemben az ARB-k aktív kontrollal vizsgálatokban a csökkent szívelégtelenség- és diabeteskockázat mellett egyik végpont rizikója sem emelkedett. Végül az ACE-gátlókat és ARB-ket direkt módon összehasonlító tanulmányokban egyik végpontban sem mutatkozott különbség, kivéve az ACE-gátlók melletti gyakoribb mellékhatásokat.

Fenti metaanalízis nagy erejű bizonyítékkal szolgált arra, hogy az ARB-k semmivel nem rosszabbak az ACE-gátlóknál hatékonyság és biztonságosság szempontjából szívelégtelenségben nem szenvedő betegekben. Ennek következtében szélesednie kell az ARB-k felhasználási területének és az első vonalbeli ACE-gátló-választás helyett a későbbi irányelveknek az ACE-gátlók és ARB-k egyenértékűségét kell tükröznie (4. ábra), mint ahogyan a jelenleg érvényben lévő

európai hypertonia-irányelv fogalmaz (15). Az elmondottak is felhívják a figyelmet arra, hogy a klinikai vizsgálatok eredményeit kellő kritikával kell olvasnunk és értékelnünk.

Főbb üzenetek

Az ACE-gátlók vizsgálataiból származó látszólagos előnyök abból adódnak, hogy azok a vizsgálatok korábbiak, a bevont betegek nagyobb kockázatúak voltak, ezáltal nagyobb az ACE-gátló kezelésből adódó haszon.

Az ARB-vizsgálatok 2000 után készültek, a betegek eleve hatékonyabb preventív stratégiával voltak kezelve, a kisebb kockázaton az ARB-k kevésbé javítottak.

Az ACE-gátlók/ARB direkt összehasonlító vizsgálatok alapján az ARB-k nem rosszabbak az ACE-gátlóknál.

A mindennapi gyakorlatban nincs értelme különbséget tenni a két gyógyszer-csoport között, a hypertoniaajánlások egyenértékűnek tartják őket.

A kemény végpontú eseményekben nincs különbség ACE-gátlók és ARB-k között, de az ARB-k jobban tolerálhatóak (16)!

A közlemény megjelenését a Sandoz Hungária Kft. támogatta. A megfogalmazott állítások teljes mértékben a szerző saját véleményét tükrözik. Kód: RSdz1841/10.17 Lezárás dátuma: 2017. október 17.

IRODALOM

1. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34(38):2949-3003.
2. Film SD, Blankenship JC, Alexander KP, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2014;130(19):1749-67.
3. Palatini P. Heart rate and cardio metabolic risk. *Curr Hypertens Rep* 2013;15:253-9.
4. Fox KM, Investigators EUrocewPiscAd. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362(9386):782-88.
5. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *The New England Journal of Medicine* 2000;342(3):145-53.
6. Pitt B, O'Neill B, Feldman R, et al. The Quinapril Ischemic Event Trial (QUIET): evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and preserved left ventricular function. *The American Journal of Cardiology* 2001;87(9):1058-63.
7. Teo KK, Burton JR, Buller CE, et al. Long-term effects of cholesterol lowering and angiotensin-converting enzyme inhibition on coronary atherosclerosis: The Simvastatin/Enalapril Coronary Atherosclerosis Trial (SCAT). *Circulation* 2000;102(15):1748-54.
8. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, et al. Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *Annals of Internal Medicine* 2003;138(7):542-9.
9. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine* 2001;345(12):870-8.
10. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *The New England Journal of Medicine* 2008;359(12):1225-37.
11. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney International* 2004;65(6):2309-20.
12. Telmisartan Randomised Assessment in ACE Intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators, Yusuf S, Teo K, Anderson C, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372(9644):1174-83.
13. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008;372(9638):547-53.
14. Murphy L, Vaughan D, Brown N. Contribution of bradykinin to the cardioprotective effects of ACE inhibitors. *Eur Heart J Suppl* 2003;5(suppl A):A37-A41.
15. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al; Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31(7):1281-357.
16. Kiss I, Ábrahám Gy, Edes I, Jermendy Gy, Karádi I, Kékes E, et al. Az ACE-gátlók és ARB gyógyszerek antihypertenzív alkalmazásának aktuális kérdései a szakmai irányelvek és a mindennapi gyakorlat harmóniájának tükrében. *Orvostovábbképző Szemle* 2013/10.

Szerkesztőségi megjegyzés: A Magyar Hypertonia Társaság a jelenleg érvényben lévő terápiás és prevenciós irányelveket fogadja el.

A JÓ KLINIKAI GYAKORLAT AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

Kezelési lehetőségek és eredményességük a gyermek- és serdülőkori elhízásban (a US Preventive Services Task Force 2017-es jelentése alapján)

SIMONYI Gábor

Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Anyagcsere Központ, Budapest

A referátum az alábbi közlemény alapján készült:

O'Connor EA, Evans CV, Burda BU, Walsh ES, Eder M, Lozano P. Screening for Obesity and Intervention for Weight Management in Children and Adolescents: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA 2017;317:2427-44.

A US Preventive Services Task Force (USPSTF) 2017-ben a *JAMA*-ban publikált jelentésében a gyermekkori és a serdülőkori (2–18 éves korig) elhízás szűrésével, a kezelési lehetőségekkel kapcsolatos eredményeket elemzik a szerzők a rendelkezésre álló evidenciák mentén. Mindösszesen 9421 publikációt találtak, amelyből csak 464 felelt meg a szigorú előzetes követelményeknek, miközben adódtak olyan megválaszolandó kérdések is, amelyre nem találtak megfelelő minőségű irodalmat.

A szerzők öt kulcskérdést fogalmaztak meg a gyermekkori és a serdülőkori elhízás szűrésével és kezelésével összhangban, majd a rendelkezésre álló irodalmi adatok alapján választották meg ezeket.

Az első két kérdés az elhízás szűrésére vonatkozott, de nem találtak evidenciákat arra vonatkozóan, hogy a gyermekkori és serdülőkori elhízás szűrése hasznos vagy káros lenne a súlygyarapodás megelőzésére. Hasonló következtetésre jutottak arra vonatkozólag, hogy az elhízás szűrése jár-e bármilyen kedvezőtlen hatással ezekben az életkorokban.

A következő kérdéskörben azt vizsgálták, hogy az elhízás elleni, az alapellátásban végzett intervencióknak milyen hatásai lehetnek a felnőttkori elhízásra és egészségi állapotra. A szerzők megállapították, hogy a vizsgált hét publikáció közül csak egy igen kis esetszámú ($n=16$) pilot vizsgálatban bizonyult előnyösebbnek az alapellátásban végzett intenzív életmód-terápia. A metformin alkalmazásáról nem találtak adatot, míg az orlistat esetében 12–16 évesekben jelentős testtömegcsökkenést tapasztaltak egy 12 hónapos vizsgálatban.

A negyedik fő kérdéscsoportban arra a következtetésre jutottak, hogy a komplex életmód-terápiával mérsékelhető a gyermek- és a serdülőkori elhízás mértéke a gyermek-alapellátásban végzett intervenciókkal. Ebben az életmód-programban a szülők is részt vettek, a diétás tanácsadás, illetve a fizikai aktivitás fokozása mellett. A fiatalokkal történt foglalkozások száma 1–122 alkalomig, illetve 2,25 hónaptól 24 hónapig tartott, míg az összes időráfordítás (a vizitek összesített időtartama) 0,25–122 óráig terjedt. A

szerzők megállapították, hogy az életmód-terápia csak abban az esetben volt eredményes, ha ez megfelelő intenzitással történt. Mindez a számok nyelvére lefordítva annyit jelentett, hogy legalább 6–12 hónapig vagy annál hosszabb időtartamra, illetve legalább 26 órás vagy annál több ráfordításra van szükség a megfelelő eredményhez, azaz a testtömeg csökkentésére. Ugyanakkor a szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy az életmódkezelésben érvényesül a „dózisdependens” effektus, mivel a hosszabb ideig tartó, intenzívebb terápia bizonyult eredményesebbnek, azaz több leadott kilót eredményezett.

Metforminterápiát kizárólag speciális centrumokban végeztek, ahol naponta 1000–2000 mg dózissal kezelték az elhízott fiatalokat. A vizsgálatok egy részében a gyermekek praediabetesben vagy hyperinsulinaemiában szenvedtek, de volt olyan vizsgálat is, ahol a szénhidrát-anyagcserézavar kizáró tényezőként szerepelt. E betegcsoportban lényegesen magasabb BMI-vel rendelkeztek a résztvevők, mint a fenti életmódprogram fiataljai. A metforminnal végzett 6–12 hónapos kezelés kismértékű, de szignifikáns testtömegcsökkenést eredményezett az összesített adatok szerint. 12–18 éves II. fokú elhízottakban a 6–12 hónapig tartó orlistatkezelés szignifikáns testtömegcsökkenést okozott.

A szerzők megvizsgálták, hogy az életmód-terápia milyen hatást gyakorol a kardiometabolikus kockázati tényezőkre. Ebben a vonatkozásban 6,4/4,0 Hgmm-es, szignifikáns vérnyomáscsökkenést tapasztaltak, miközben a lipidparaméterek, valamint az éhomi vércukorértékek javultak, de a változás nem volt szignifikáns. A metforminterápia során – a vizsgálatok többségében – az éhomi vércukorszint csak kismértékben, de nem szignifikánsan csökkent, míg a vérnyomás nem változott. Az orlistatterápia 0,22/1,81 Hgmm-rel csökkentette a fiatalok vérnyomását, de csak a diasztolés vérnyomáscsökkenés bizonyult statisztikailag szignifikánsnak.

A szerzők megvizsgálták, hogy mely tényezők befolyásolták a testtömegcsökkentő program hatásosságát. E szempontból azt találták, hogy a testtömegcsökkenés az életmódprogram elemei közül csak a ráfordított órákkal és

a foglalkozások számával eredményezett szignifikáns pozitív korrelációt.

A szerzők utolsó kérdésükben értékelték a testtömegcsökkentő programok veszélyeit. Az életmód-terápia során semmilyen mellékhatásról vagy kedvezőtlen eseményről nem számoltak be, míg a metforminnal végzett tanulmányokban enyhe gastrointestinalis mellékhatásokat jelentettek, amelyek miatt mind a metformin-, mind a placebo-csoportban a terápia megszakítására hasonló arányban (<5%) került sor. Az orlistattal kezelt fiatalokban szintén a gastrointestinalis mellékhatások vezettek, amelyek közül a hasi görcsök, a flatulentia volt a leggyakoribb. E mellékhatások ugyanakkor ritkán (<5%) tették szükségessé a kezelés megszakítását.

Az elemzés számos limitációt tartalmazott. Ezek közé tartozott, hogy a legtöbb vizsgálat csak kis esetszámú volt, metodikailag nehezen voltak összevethetőek, illetve az egészségi állapot változásának leírása sok esetben hiányzott. Ide tartozott még, hogy a fiatalok testtömegcsökkentő kezelését követően hosszú távú megfigyelésre nem került sor.

A szerzők végkövetkeztetése szerint a 26 vagy több órát tartalmazó életmód-terápia esetében igazolható szignifikáns testtömegcsökkenés, míg a gyógyszeres (metformin, orlistat) intervenciók esetén bizonytalan vagy kismértékű hatásról tudtak csak beszámolni.

A felnőttkori elhízás hazai epidémiája mellett egyre nagyobb veszélyt jelent a gyermekkori elhízás gyakoriságának a növekedése. Hazai adatok szerint (1) serdülőknél

(11–16 évesek) a túlsúly gyakorisága 16,8%, míg az elhízás 6,6% volt. Egy 33 éves időszakban (1980–2013) a túlsúly és az elhízás együttesének globális növekedése a felnőttekben 27,5%, míg gyermekeknél ennél lényegesen nagyobb, 47,1% volt (2), amely azt mutatja, hogy kiemelt fontosságú a gyermekkori elhízás visszaszorítása. A hazai ajánlások (2) is az életmód-terápia kiemelt szerepét hangsúlyozzák, mivel a gyógyszeres terápia (orlistat) kellő gyermekgyógyászati tapasztalat híján ellenjavallott. Kiemelik a teammunka fontosságát, amelybe beletartozik a csecsemő-gyermekgyógyász, a dietetikus, a mozgásterapeuta és a gyermekpszichológus egymást kiegészítő tevékenysége. A gondozás során a családdal, a pedagógussal, a házi gyermekorvossal történő folyamatos kapcsolattartás alapvető fontosságú.

A hazai és a nemzetközi ajánlásokat összefoglalva megállapíthatjuk, hogy eredményesen kizárólag életmód-terápiával tudjuk megelőzni és kezelni a fiatalkori elhízást, amely – a felnőttkori elhízás kezeléséhez hasonlóan – folyamatos erőfeszítést igényel, mivel a kezelés/gondozás abbahagyásakor a betegség kiújul.

IRODALOM

1. Túri S, Baráth Á, Boda K, Papp F. Epidemiológiai vizsgálatok elhízott gyermekekben In: *Bedros JR* (szerk.): Klinikai obezitológia. Budapest: Semmelweis Kiadó; 2017. pp. 21-9.
2. Molnár D, Erhardt É, Felső R. Gyermekkori elhízás: prevenció és kezelés. In: *Bedros JR* (szerk.): Klinikai obezitológia. Budapest: Semmelweis Kiadó; 2017. pp. 49-74.

TÁRSASÁGI HÍREK

A Magyar Hypertonia Társaság eseményei

2017.

A Magyar Hypertonia Társaság és a Szolnoki Centrum/Decentrum által szervezett Hypertonia Nap (Szolnok, 2017. november 10.)

A Magyar Hypertonia Társaság és a Szekszárdi Centrum/Decentrum által szervezett Hypertonia Napok (Szekszárd, 2017. november 24–25.)

2018.

A Magyar Hypertonia Társaság és a Debreceni Centrum/Decentrum által szervezett Hypertonia Nap (Debrecen, 2018. január 27.)

A Magyar Hypertonia Társaság és a Szegedi Centrum/Decentrum által szervezett Hypertonia Napok (Szeged, 2018. március 2–3.)

8. Korányi Sándor Hypertonia Nefrológia Nap (Budapest, 2018. április 7.)

Licencevizsgálathoz szükséges felkészítő tanfolyam és továbbképző előadássorozat nemzetközi szimpóziummal (Budapest, 2018. május 17–18.)

MHT XXVI. Kongresszusa (Siófok, 2018. szeptember 20–22.)

TÁRSASÁGI HÍREK

Beszámoló a Magyar Hypertonia Társaság XXV. jubileumi kongresszusáról

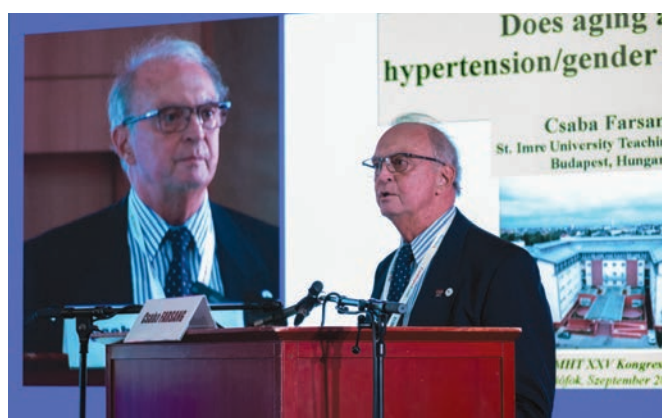
A Magyar Hypertonia Társaság (MHT) továbbképző, jubileumi XXV. kongresszusa 2017. szeptember 28–30. között került megrendezésre, immáron negyedik alkalommal a siófoki Azúr Hotelben. A kongresszus elnöke idén prof. dr. Kiss István, az MHT elnöke, titkára pedig dr. Járai Zoltán, az MHT főtitkára volt. A kongresszus szervezésében idén is nagy segítségünkre volt a Szalma Márta vezette Expert Quality Kongresszusi és Utazási Iroda.

A kongresszus csütörtök reggel a tisztújító közgyűléssel indult, ahol a Magyar Hypertonia Társaság új vezetősége, illetve tisztségviselői kerültek megválasztásra. A társaság elnöki posztját, a korábban megválasztott dr. Járai Zoltán foglalta el, akinek mandátuma a kongresszus kezdetével életbe is lépett. Az új vezetőség a társaság elnökhelyettesének prof. dr. Páll Dénes egyetemi tanárt, főtitkárának pedig dr. Nemcsik Jánost választotta meg.

A kongresszus ünnepélyes megnyitójára csütörtök este került sor, melyet ismételten megtisztelt jelenlétével Potocskané Kőrösi Anita, Siófok város alpolgármestere. A megnyitón a kongresszus résztvevőit idén a Siófoki Kórház és Rendelőintézet főigazgatója, dr. Inczeffy István is köszöntötte. A köszöntők után ismertetésre kerültek a társaság ez évi díjazottjai, ám a szokásoktól eltérően előadásaik ismertetésére a kongresszus különböző időpontjaiban kerítettek sort. 2017-ben a társaság tiszteletbeli tagjává fogadta Enrico Agabiti Roseit, a European Society of Hypertension (ESH) most leköszönt elnökét, és Franz Messerli professzort. Török Eszter-emlékérem kitüntetésben dr. Vályi Péter főorvos, míg Marosvári Miklós-emlékérem kitüntetésben dr. Alföldi Sándor főorvos részesült. Kékes Ede professzor úr a hazai hipertoniológia terén elért áldozatos munkájáért különdíjat kapott. A legjobb angol nyelvű publikáció díját idén László Andrea doktornő érdemelte ki. Az ünnepélyes megnyitót nagyszámú kongresszusi résztvevő jelenlétében nyitófogadás követte.

A kongresszus tudományos programja a stroke-megelőzési szekcióval indult, elsősorban a különböző társbetegségek jelenléte melletti antikoaguláció lehetőségeit áttekintve pitvarfibrillációban. A jubileumi kongresszus gazdag programjára tekintettel előfordult, hogy párhuzamosan is megrendezésre került tudományos program. Ennek megfelelően a stroke-szekcióval egy időben szabadelőadásokon is részt vehetett a hallgatóság. A hagyományos témák közül idén is nagy hangsúlyt kaptak a különböző antihipertenzív gyógyszerceportokkal kapcsolatos új eredmények bemutatásai, a kombinációs kezelés előnyeinek kiemelése, a társbetegségek közül pedig elsősorban a lipidesökkentő terápia fontossága.

A jubileumi kongresszusra egészen kimagasló számban sikerült megnyernünk külföldi előadókat, ennek megfelelően csütörtökön és pénteken is több szimpózium zajlott a nagy nemzetközi kongresszusok színvonalán. Megtisztelte a



Farsang Csaba professzor előadás közben

kongresszust előadásával Neil R. Poulter professzor, az International Society of Hypertension (ISH) elnöke, Paul Whelton professzor, a SPRINT vizsgálat vezető kutatója, Franz Messerli professzor, a nemzetközi hipertoniakutatás „fenegyereke”, valamint az ESH volt elnökei közül Krzysztof Narkiewicz, Giuseppe Mancini, Stéphane Laurent, Enrico Agabiti-Rosei professzorok. Előadásaikból többek között megtudhatuk a nagy vihart kavará SPRINT vizsgálat erősségeit és gyengéit, hallhattunk a stressz szerepéről, a nagyerek korai öregedésének fontosságáról, a célszervkárosodások kialakulásáról, vagy a kombinációs terápia előnyeiről. Ismét élvezhettük Bojan Jelakovic és Mario Laganovic kitűnő előadásait, a praehypertonia jelentőségéről, illetve a hyperkalaemia kezelési lehetőségeiről. Megrendezésre került a hagyományos magyar–portugál szimpózium, amelynek keretében Luis Martins, Fernando Pinto és Manuel de Carvalho Rodrigues professzorok nagy érdeklődés mellett tartották meg előadásukat. Az angol nyelvű előadások alatt a közönség szinkrontolmács segítségét is igénybe vehette.

A hagyományos főtémák mellett számos egyéb, izgalmas terület is helyet kapott a programban. Ilyen volt például a mentális betegségek és hipertonia kapcsolatát feltáró szekció, ahol Rihmer Zoltán professzor képviselte a pszichiátriát, míg Gonda Xenia a pszichológiát. Nagy érdeklődés kísérte a Koller Ákos professzor úr által szervezett sportolással kapcsolatos szekciót, ahol többek között hallhattunk az élsport hirtelen abbahagyásának veszélyeiről. Régi hagyományt élesz-



Ábrahám György, Bojan Jelakovic, Mario Laganovic és Farsang Csaba professzorok



Az előadásokat gyakran követte élénk vita: a frissen megválasztott főtítkár, dr. Nemcsik János kérdez



Paul Whelton professzor a SPRINT vizsgálatról beszél



Nemzetközi szimpóziумot követően: Páll Dénes, Neil Poulter, Farsang Csaba, Paul Whelton, Járai Zoltán és Krzysztof Narkiewicz professzorok

tett újra az ABPM szekció, melyben a hagyományos metódika mellett új, centrális hemodinamikát és artériás érfalme-revséget monitorozó készülékekkel is megismerkedhetett a hallgatóság. A társaság több, az év során megalakult munkacsoportja is külön szekcióval képviseltette magát. Ilyenek voltak az epidemiológiai, a vascularis, a rezisztens hypertonia, a nefrológiai, az obstruktív alvási apnoe vagy a háziorvosi munkacsoportok önálló szekciói. A szokásoknak megfelelően idén is kitüntetett figyelem kísérte a „Harc a női szíve-kért” alapítvány szimpóziумát, ahol a lipidkezelés, a micro-vascularis angina, az autoimmun betegségben szenvedő betegek kezelésének speciális szempontjai és a stroke-meg-előző terápia fontosságát hangsúlyozták az alapítvány kura-torai, Császár Albert professzor, Zámolyi Károly tanár úr, Bártfai Ildikó és Masszi Gabriella főorvosnők.

A kongresszusra beküldött számos önálló kutatási ered-ményt bemutató munka közül némelyek külön szekció-ban, míg mások egy adott főtémához csatolva kerültek előadásra.

Idén is nagy sikerrel lettek megrendezve az ebédszünet félórás workshopjai, melyek keretében a területek szakér-tőitől kapott a hallgatóság kötetlen formában gyakorlati ismereteket az obstruktív alvási apnoe szűréséről, az ABPM értelmezéséről és indikációról vagy a boka-kar index pontos kivitelezéséről. Ismét nagy, „teltházás” érdeklődés kísérte a Magyar Kardiológusok Társasága EKG-munkacsoport-vezetője, dr. Simon András által veze-

tett EKG-kvizt, ahol a hallgatóság szavazógép segítségével tehette próbára aktuális tudásszintjét.

Technikai szempontból újdonság volt a nagy előadóte-rem látványos, egész falat borító ledes technikájú kivetítő-je, emellett a résztvevők, a tavalyi évhez hasonlóan a kongresszus programját mobil webapplikáció segítségével is követni és értékelni tudták. A kongresszus alatt a hall-gatóság is részese lehetett a Magyarország Átfogó Egészségügyi Szűrőprogramja szűrőkamionján zajló szűréseknek.

Összefoglalva, egy nagyon gazdag programot nyújtó, szí-nes, nemzetközi mércével mérve is magas szakmai színvo-nalú, sikeres kongresszust zártunk. A teltházás előadásoka-t sokszor követte élénk vita. A regisztrált résztvevők száma siófoki kongresszusaink közül idén volt a legmagasabb: meghaladta a félezret. Bízunk benne, hogy a részt-vevők a hétköznapi betegellátás színvonalát növelő, érté-kes tudással gazdagodtak!

Köszönetnyilvánítás

A felhasznált fotókat a Tudomány Kiadó Kft. munkatársa, Baranyai Norbert, az MHT Hírmondó® részére készítette. Külön köszönet a képek rendelkezésünkre bocsátásáért Gutti Péter ügyve-zetőnek.

dr. Nemcsik János, az MHT főtítkára
dr. Járai Zoltán, az MHT elnöke

TÁRSASÁGI HÍREK

A Magyar Hypertonia Társaság vezetőségének tagjai
(2017–2021)

dr. Ábrahám György
dr. Ádám Ágnes
dr. Alföldi Sándor
dr. Barna István
dr. Benczúr Béla
dr. Cseprekál Orsolya
dr. Csiky Botond
dr. Farkas Katalin
dr. Farsang Csaba
dr. Fejes Imola
dr. Finta Ervin
dr. Herczeg Béla
dr. Járai Zoltán
dr. Jenei Zoltán
dr. Kerkovits Lóránt
dr. Kiss Attila
dr. Kiss István
dr. Koller Ákos
dr. Kolossváry Endre
dr. Kovács Imre
dr. Kovács Tibor
dr. Kovács László

dr. Légrády Péter
dr. Lengyel Szabolcs
dr. Masszi Gabriella
dr. Nagy Judit
dr. Nemcsik János
dr. Páll Dénes
dr. Reusz György
dr. Rosivall László
dr. Studinger Péter
dr. Szabó László
dr. Szegedi János
dr. Székács Béla
dr. Tamás Ferenc
dr. Tislér András
dr. Torzsa Péter
dr. Várbíró Szabolcs

Póttagok: dr. Ambrus Csaba
dr. Kékes Ede
dr. Matoltsy András
dr. Simonyi Gábor
dr. Sonkodi Sándor

Elnök:	dr. Járai Zoltán
Elnökhelyettes:	dr. Páll Dénes
Főtitkár:	dr. Nemcsik János
Örökös tiszteletbeli elnök:	dr. Farsang Csaba
Tiszteletbeli elnök:	dr. Kiss István
Budapesti titkár:	dr. Barna István
Vidéki titkár:	dr. Ábrahám György
Pénztáros:	dr. Finta Ervin
Jegyző:	dr. Tamás Ferenc
Ellenőr:	dr. Székács Béla

Tudományos Bizottság elnöke:	dr. Koller Ákos
Tudományos Bizottság tagjai:	dr. Farkas Katalin
	dr. Fejes Imola
	dr. Kovács Tibor
	dr. Reusz György
	dr. Székács Béla
	dr. Tislér András
	dr. Kovács Imre
	dr. Studinger Péter
	dr. Rosivall László
	dr. Várbíró Szabolcs

Oktatási és Továbbképzési Bizottság elnöke:	dr. Légrády Péter
Oktatási és Továbbképzési Bizottság tagjai:	dr. Jenei Zoltán dr. Kolossváry Endre dr. Szabó László dr. Csiky Botond
Ifjúsági Bizottság elnöke:	dr. Cseprekál Orsolya
Ifjúsági Bizottság tagjai:	dr. Lengyel Szabolcs dr. Studinger Péter dr. Fejes Imola
Szakmapolitikai Bizottság elnöke:	dr. Szegedi János
Szakmapolitikai Bizottság tagjai:	dr. Benczúr Béla dr. Kékes Ede dr. Kerkovits Lóránt dr. Kiss István dr. Nagy Judit
Nemzetközi Kapcsolatok Bizottság elnöke:	dr. Rosivall László
Nemzetközi Kapcsolatok Bizottság tagjai:	dr. Ábrahám György dr. Ambrus Csaba dr. Farsang Csaba dr. Páll Dénes
Felügyelő Bizottság elnöke:	dr. Vályi Péter
Felügyelő Bizottság tagjai:	dr. Dudás Mihály dr. Poór Ferenc
Fegyelmi és Etikai Bizottság elnöke:	dr. Farkas Katalin
Fegyelmi és Etikai Bizottság tagjai:	dr. Kiss Attila dr. Matoltsy András
Jelölő Bizottság elnöke:	dr. Farsang Csaba
Jelölő Bizottság tagjai:	dr. Ábrahám György dr. Nagy Judit dr. Szegedi János dr. Páll Dénes
Hypertonia-Nephrologia folyóirat főszerkesztője:	dr. Alföldi Sándor
felelős szerkesztő:	dr. Kékes Ede

AZ ORVOSTUDOMÁNY TÖRTÉNETE

Korányi Sándor Emlékelőadás, elhangzott a Magyar Nephrologia Emléknapján a Nemzeti Sírkertben, 2017. április 12-én.

A beteg élet nyelve és Korányi filozófiája – a *circulus vitiosus* hatása és jelenléte

A mostani megemlékezés olyan múlt századi orvosról szól, akinek munkássága alapvetően határozta meg a magyar orvoslást.



76 éve halt meg e napon *Korányi Sándor* báró, belorvos, egyetemi tanár, az MTA tagja, egyik legkimagaslóbb orvostudósunk. Oklevelét Budapesten, 1888-ban szerezte, 1900-tól kinevezett tanár, 1908-tól pedig a belorvostan nyilvános, rendes tanára. 1927-től a budapesti egyetem orvoscara képviselőjében felsőházi tag.

Korányi a modern veseélettan és vesekórtan nemzetközileg elismert egyik megalapítója; a veseelégtelenség fogalmát ő határozta meg elsőként, és vezette be az annak megállapítására alkalmas vizsgálóeljárást, a vér és a vizelet fagyáspontcsökkenésének mérését. Ezzel megszilárdította a funkcionális szemléletet. Egyike az elsőeknek, akik fizikai-kémiai módszereket alkalmaztak az orvostanban. A vesebetegségek gyógyítása terén is alapvető tevékenységet végzett. Az öregedés lényegére vonatkozó megállapításai még jelenleg is időszerűek.

Igen jelentősek szemléleti művei. Minden misztikum és az újfajta homeopátia ellen is határozott állást foglalt. A szigorú kauzalitás híve volt. Szociális felfogását jellemzi, hogy a tuberkulózis nagy megbetegedési arányszámát a lakosság akkori rossz életviszonyaival magyarázta. Igen jelentős iskolát nevelt fel, a később vezető belorvosok többsége az ő tanítványa volt.

A 19. század végére az orvostudományban mindinkább érvényre jutott az a felfogás, hogy az ember egészségi állapotát elsősorban szervezetének működéséből lehet megítélni. Korányi mondta ki, hogy bármilyen fontos is az anatómiai diagnózis, a döntő mégiscsak az, hogy a szervezet kompenzációs mechanizmusa mennyire képes eleget tenni alapvető feladatainak. A természettudományok fejlődésével lehetővé vált a funkcionális orvosi szemlélet és a pontos kémiai-fizikai meghatározások összekapcsolása az elemzésben, a diagnosztizálásban és a gyógyításban. Ennek az irányzatnak Magyarországon Korányi Sándor lett a legkiválóbb képviselője.

Korányi Sándor fényes példa, hogy egy szellemi alkat miként talál rá arra a darab természetre, melyet csak ő közelíthet meg, és az érdeklődés új formái hogy bővíti ki ismereteinket. Van valami egy tudós természete és elmélete közt, amit előelméletnek lehetne nevezni. A tényekbe még nem kapaszkodott bele, de már felismerhető rajta az elmélet dinamikai váza, mint egy mértani alakban a kristályosodás szelleme. Korányi Sándor azért nagy tudós, mert előelméletei termékenyítőek, felfedezései már csak a magától értetődő adói annak, amellyel a természet ezeknek az előelméleteknek hódol.

A 19. század orvostudománya a kórbonctanra épül. A beteget megfigyelik, betegsége feltűnő adatait kórtörténetbe foglalják, és miután meghal, szervezetét átkutatták, sorozatos metszetekben feldolgozzák. Tüneteire, melyeket a klinikus észlel, felkeresik a bonctani jeleket, klinikus és kórboncnok összeülnek, a betegség kettős könyvvitelében az egyik oldalon az elváltozott szerv lesz, a másik oldalon az észlelt tünet.

Az asszociációs lélektanhoz hasonlítható kórbonctani iránynak megvolt az az érdeme, hogy a beteg szervet pontosan leírta, tünet és szervi elváltozás közt párhuzamot állított fel. Ezt a párhuzamot azonban meghagyta párhuzamnak, a két paralel vonal közt a széles, fehér zónát nem tudta eltüntetni. A vesehám elfajult, a bőr alatt vízenyő van; kórbonctani lelet és klinikai tünet összetartozik, de összetartozásuk csak időbeli párhuzam: nem jellemzi a betegséget.

A tünet túl magasan van, a kórbonctani elváltozás túl mélyen. A kettő közti hézagot tölti ki a beteg élet, mely, ha bonctani elváltozásokból indul is ki, maga is elváltozásokat csinál, és nagyon előre kell haladnia, hogy szemléletünk szintje alól tünetként felmerüljön.

A 19. század tudósa egyszerűen nem méltatta figyelemre a szervi elváltozás és tünet közt a beteg élet bonyolult

zónáját. Ez a tudomány, mely az elmebajok magyarázatát is a görcső alatt kereste, visszautasított minden kutatást, amely nem az anyagra vonatkozott. Csak az okot kereste, és az ok csak az anyagban lehetett.

Pedig a betegségnek az életműködés a nyelve, és a folyamatok láncszemei a mondatai.

Még akkor is, ha a kezdeti ok az anyagban van, a jelenség csak itt érthető meg. Az akkori orvostudomány azonban naiv, rámenő tudomány volt, amely nem akart a folyamatoknak ezzel a bonyolult dialektikájával bíbelődni. Kiesett figyelme köréből, nem volt rá előelmélete. Hogy a tudomány hozzájuk férhessen, olyan emberekre volt szükség, akiket általános műveltségük, más tájakon megtornáztatott eszük új előelméleteket állított az orvostudomány elé. Ezek közt az úttörők közt a legnagyobbak közé tartozik Korányi Sándor.

Korányi filozófustermesztet. Filozófus az, aki a részletet az egész felől látja, akiben minden új tény az egész gondlattenger hullámzását indítja meg. Korányinak azonban az élet egyvalami. Szoros belső miliő, mely a szerveket az élet nagy egységében mossa össze.

Átfogó koncepciói is voltak: a szabályozó mechanizmusok korrelációja, például melynek keretében a circulus vitiosusok szerepét dolgozta ki a szervezet történéseiben. A betegség neki nem egy bonctani tény következménye volt, hanem bonctani vagy más okból megindult circulus vitiosusa az életfolyamatoknak, melyben egyik folyamat megromlása önmaga okát súlyosbítja, vagy egy másik folyamatot ránt circulus vitiosusba.

Ő az, aki orvosi irodalmunknak talán legemelkedettebb dolgozatát írta a szervezet circulus vitiosusairól. Ha a szív működés gyengül, a szervezet oxigénellátása tökéletlenebb; de mivel a szív is a szervezet része, a szívet tápláló vérerek is kevesebb oxigént kapnak; a szív működés tehát még rosszabb lesz, és hanyatlása tovább gyengíti magát a szívet.

A bonctani elváláson lehet vagy nem lehet segíteni, de hogy a folyamatoknak ebbe az egymást rontó örvényébe bele tudunk-e avatkozni, az attól függ, hogy át tudjuk-e őket tekinteni. Korányi ennek az áttekintésnek a művésze. Mint egy sakkozó lépése várható következményeit tíz vagy húsz húzáson át, úgy látja ő egy életfolyamat megbillenése mögött a felcikázó élettani módosulásokat: a belső miliő leszakadó rugóit.

Ő maga is belekerült a filozófia fölfelé vivő circulus vitiosusába, filozófiai hajlamai terelték a vese kórtana felé, és a vesekórtan még jobban belehajtott a általános élettanba, s azon át a filozófiába.

Ha Korányi tudományos érdemeinek lényegét röviden akarnók összefoglalni, azt mondhatnánk, hogy Korányi Sándor a fizika, kémia módszereinek alkalmazásával, a kórtani gondolkodásmóddal a funkcionális patológia megalapozója és kifejlesztője.

A vesebajok funkcionális patológiája és terápiája klinikai előadásokban című, az egész világon elismert monográfiáját magyarra Hetényi Géza fordította. 1930-ban jelent meg a Magyar Orvosi Könyvkiadó kiadásában, huszonnégy klinikai előadásban tárgyalja a témát, ismertetve a Korányi-

iskola kiterjedt munkásságát és mindazt, amit 35 év alatt Korányi Sándor és tanítványai a vese patológia terén alkottak.

Elolvasása ma is gyönyörűség és rendkívül tanulságos. Egy kutató, gondolkodó, ötletekben gazdag és egyben a szintézis képességével megáldott pompás agyvelő terméke; az orvostudomány, a belgyógyászat maradandó klasszikus alkotása.

A gyógyító ember iskolateremtő is volt. Mi a Korányi-iskola lényege? Korányi Sándort idézve az iskola közösség, melynek gondolatai közös gondolatok, munkái közös munkák. E véleménnyel szemben azt gondoljuk, hogy az iskola lényegét mégis a vezető egyénisége adja meg. Nem kétséges, hogy az iskolának mindig voltak kiemelkedő tagjai, olyanok, akik maguk is képesek lettek volna iskola alakítására, az iskolák átlaga azonban nem ilyen. Azt is gondolhatjuk, hogy az iskola lényege egy bizonyos tudományos téma eredményes művelése. Kétségtelen, hogy a Korányi-iskola fő területe a vese kutatása, de bármikor vesszük szemügyre a Korányi-klinikát, azt látjuk, hogy tagjainak jelentékeny része a vesétől független kérdéseken dolgozott.

Talán nem is a téma, hanem a téma feldolgozásának a módja az iskola lényege. A Korányi Sándorral elindult funkcionális irány, az alaptudományok felhasználása, a kórtani gondolkodásmód, a kísérletezés a belklinikán, a betegség mellett kialakult cél élettani, kórtani kísérletek s gyakran állatkísérletek útján történő elérése és az eredmények felhasználása megint csak a kórteremben; talán ez az iskola lényege. Egy bizonyos gondolkodásmód, egy bizonyos szemlélet.

Rusznayk István a Korányi-iskola jellemzőit három dologban foglalta össze: „A funkcionális szemlélet, az alaptudományok eredményeinek beépítése a klinikumba és az orvosi tevékenység egyfajta humanizmusa.”

Ezt kell az utódoknak továbbvinniük és átadniuk a Korányi-örökségből, és ez az, amit szerettem volna én is megtanulni és megőrizni 40 évnyi orvosi tevékenységemben.

prof. dr. Kiss István

tanszéki csoportvezető egyetemi tanár,
részlegvezető, orvos-igazgató;

Geriátriai Tanszéki Csoport, Semmelweis Egyetem,
Nephrologia-Hypertonia Profil és Aktív Geriátriai

Részleg, Szent Imre Egyetemi Oktatókórház,

1. Sz. Dialízisközpont, B.Braun Avitum Magyarország

Dialízis Hálózat

AJÁNLOTT IRODALOM:

Birtalan Gy. Európai orvoslás az újkorban (1640–1920)

Németh L. Életmű szilánkokban. Tanulmányok, kritikák, vallomások. Digitális Irodalmi Akadémia ©Petőfi Irodalmi Múzeum, Budapest, 2016.

Németh L. Korányi Sándor. Ponticulus Hungaricus 1999;III(8).

Németh L. Európai utas. Tanulmányok. Budapest: Magvető Könyvkiadó – Szépirodalmi Könyvkiadó, 1973. p. 585–90.

Magyar I. Korányi Sándor. A múlt magyar tudósai. Budapest: Akadémiai Könyvkiadó; 1970.

ÚTMUTATÓ SZERZŐINKNEK

A folyóirat célkitűzése

Folyóiratunk célja a hazai hipertonológia további fejlődésének segítése tudományos eredmények, hipotézisek, szakmai hírek, események közreadásával. Folyóiratunk a normális vérnyomás szabályozása és a kóros vérnyomás patomechanizmusa, megelőzése, diagnosztikájának és gyógyításának kutatása, valamint az elméleti (kísérletes) és klinikai nefrológia és vesepótló-kezelések területéről közöl elméleti, epidemiológiai és klinikai közleményeket. A hipertonológia és nefrológia szervesen összefügg az anyagcserebetegségek (1-es és 2-es típusú cukorbetegség, obesitológia, lipidológia), illetve az immunológia és genetika egyes részterületével. Ezekről, valamint a magasvérnyomás-betegséggel, vesebetegségekkel, veseelégtelenséggel összefüggő elméleti és gyakorlati klinikai vizsgálatokról kíváncsúnak tartjuk az eredmények és a tapasztalatok közlését. Kiemelten fontosnak tartjuk azon munkák közlését, melyek a témakörökhöz tartozó klinikai entitások nem gyógyszeres, gyógyszeres, valamint eszközös (invazív beavatkozás) terápiájával foglalkoznak, illetve minden olyan prevenciós tevékenység, aktivitás, mozgalom bemutatását, melyek népegészségügyi szempontból fontosak.

Folyóiratunk célkitűzése a nemzetközi és hazai irányelvek megismertetése, azokról vélemény alkotása és a szakmai tudományos társaságok (Magyar Hypertonia Társaság, valamint a Magyar Nephrologiai Társaság) véleményének közvetítése az orvostársadalom felé. Nem nélkülözhetjük a kiemelkedő nemzetközi és hazai tanulmányok (vizsgálatok és metaanalízisek) bemutatását, és azokról alkotott társasági állásfoglalások, vélemények közlését sem.

A folyóirat – a fenti elvi megfogalmazások alapján – szerkesztőségi közleményeket (editorial), összefoglaló (továbbképző) – elméleti és klinikai – elemzéseket, eredeti közleményeket, klinikai farmakológiai vizsgálatokat, klinikai esettanulmányokat, módszertani és biostatistikai bemutatásokat, orvostörténeti közleményeket, társasági híreket és szerkesztőségi levelezést közöl. A folyóirat tartalmának szerves része az alapító társaságaink munkacsoportjainak bemutatása, eredményeik közlése, valamint az állandó folyóirat-referálás.

A jelentős témaköreinkhez kapcsolódó hazai és külföldi kongresszusokon részt vevő társasági tagjaink felkérésre, vagy önálló benyújtás alapján való közreműködésével rövid összefoglalókban tájékoztatjuk olvasóinkat a tudományos konferenciák eseményeiről. Hangsúlyt helyezünk a Magyar Hypertonia Társaság és a Magyar Nephrologiai Társaság tudományos fokozatot vagy címet szerző tagjai, PhD-, habilitációs és akadémiai doktori téziseinek, illetve székfoglaló előadásának ismertetésére is. A tézisek szerzőit tudományos életrajz és arckép mutatja be.

Általános tudnivalók

Szerzőség

Szerzősége jogosult az, aki a közlemény elkészítésében az alábbi tevékenységek közül legalább egyben jelentős részt vállalt: tervezés, vagy az adatok elemzése és interpretálása; a cikk megfogalmazása; a megjelenő, végső változat elkészítése. Az összefoglaló vagy az eredeti közleményekben – mint a legtöbb komoly tanulmányban – több szerző végzi a fentiekben felsorolt tevékenységet, ezért természetesen több szerző szerepeltetése jogosult. Nem minősül szerzőnek az, aki csupán az anyagi támogatás megszervezésében, az adatok összegyűjtésében vett részt, Többcentrumos vizsgálatokban a szerzőnek nem minősülő résztvevők a köszönetnyilvánításban vagy külön függelékben jeleníthetők meg.

A szerkesztőségi közlemények minden esetben felkérésre készülnek. Az összefoglaló közlemények megjelentetése felkérés és önálló benyújtás alapján is lehetséges. Az eredeti közlemények esetében a megjelentetés feltétele a korszerű kutatásetikai gyakorlat, a szerzői etikai elvek, a környezetvédelmi előírások és a biometria szabályok betartása. A kéziratok nem szükségszerűen a beküldés sorrendjében jelennek meg. A közlemények megjelentetési ideje és az aktuális folyóiratszámban a sorrendiség kialakítása a szerkesztőség feladata. A szerkesztőség törekszik bizonyos témakörök csoportosítására az éves témastratégia megfogalmazása szerint. A többi közlés (folyóirat-referálás, beszámolók, tudományos fokozatok téziseinek bemutatása, hírek, referálók stb.) megjelentetését a stratégia, az aktualitás és az elhelyezési lehetőség, valamint a megszabott oldalszám korlátai szabályozzák. E döntéseiben a szerkesztőség a kiadó szempontjait is figyelembe veszi.

Noha a szerkesztők és a lektorok mindent elkövetnek a közölt kéziratok validitása érdekében, a végső felelősség a szerzőké.

A kéziratok terjedelme

Az összefoglaló közlemények terjedelme általában nem haladhatja meg a 6–8 folyóiratoldalt (a törzsszöveg maximum 25 000 leütés szóközökkel, legfeljebb 50 irodalom, szükséges mennyiségű ábra és táblázat). Indokoltan nagyobb terjedelmek tervezése esetén előzetes egyeztetés szükséges a szerkesztőséggel.

Az eredeti közlemények terjedelme általában nem haladhatja meg a 6 folyóiratoldalt (törzsszöveg maximum 15 000 leütés szóközökkel, legfeljebb 50 irodalom, szükséges mennyiségű ábra és táblázat).

Az esetismertetések terjedelme általában nem haladhatja meg a 4 folyóiratoldalt (a törzsszöveg maximum 10 000 leütés szóközökkel, legfeljebb 30 irodalom, szükséges mennyiségű ábra és táblázat).

Előzetes és ismételt közlés

Az ismételt közlés általánosságban nem elfogadott, de indokolt esetben alkalmazható:

- ha az anyagot előzetes közlésként (preliminary report) tudományos ülés kapcsán, absztrakt vagy poszter formájában ismertették, vagy annak egy részét a tudományos összefoglalóhoz kapcsolódva proceedings, vagy hasonló formában megjelentették;
- ha más nyelven (például anyanyelvre fordítva) jelentetik meg másodszor a munkát, feltéve hogy mindkét folyóirat szerkesztősége elfogadta a másodközlést, miután az első változat egy példányát a másodközlést tervező folyóirat főszerkesztője vagy felelős szerkesztője áttanulmányozta;
- ha a szerkesztőbizottság kiemelten – szakmai szempontok miatt – fontosnak tartja a közlemény másodlagos megjelenését a folyóiratban;
- a másodközlés az olvasók más csoportjának szól, általában rövidített formában;
- a másodközlésben az alapadatok és azok elemzése megfelel az eredetiben közölteknek;
- a másodközlés legalább egy héttel az eredeti után jelenhet meg és lábjegyzetben fel kell tüntetni a másodközlés tényét, illetve az eredeti cikk adatait.

A közlésre benyújtott kézirat nem tartalmazhat korábban már megjelent vagy közlésre máshol benyújtott vagy már elfogadott, de még nem megjelent közlemény részét képező anyagot (azonos betegcsoport). A benyújtáskor a szerkesztőséget informálni kell a közlemény témájához szorosan kapcsolódó korábban megjelent vagy elbírálás alatt álló közleményekről (a kézirat, vagy a nyomtatott, illetve elektronikus sajtóban megjelent cikk fénymásolatát mellékelve).

A betegek személyiségi jogainak védelme

A betegeknek alapvető joga az azonosíthatatlanság megőrzése, amelyet csak a beteg részletes tájékoztatás után adott írásos beleegyezése esetén mellőzhet a szerző. Azonosításra alkalmas információ nem közölhető sem a közlemény szövegében, sem az ábrákon.

Tudományos információ idő előtti felszabadítása

Közlésre elfogadott, de még meg nem jelent közlemény tartalmát, illetve annak részleteit csak a folyóiratszám hivatalos megjelenési napján hozhatja először nyilvánosságra akár a szerző, akár a szerkesztőség.

A közlemény tulajdonjoga

A közlemény tulajdonjoga (copyright) a megjelenésig a szerző(k)é, amely a megjelenéssel automatikusan a szerkesztőségre száll át, kivéve, ha a szerző a benyújtáskor erről másként nem nyilatkozik.

Kéziratok megőrzése

A megjelent kéziratok megőrzésére a szerkesztőség és a kiadó nem vállalkozik. Az elutasított kéziratokat a szerkesztőség visszaküldi a szerzőnek.

Formai követelmények

A közlemények formai szempontból az „International Committee of Medical Journal Editors” egységes követelményrendszerének (Javaslatok a tudományos munkák magatartási etikai követelményeire, riportálásra, szerkesztésre és közzétételre orvosi folyóiratokban: Minta Referenciák) felelnek meg. (Utolsó módosítás 2013. augusztus 20., első közzététel 2003. július 9.) Az írásmód tekintetében az MTA Orvosi Tudományok Osztálya, az MTA Helyesírási Bizottsága és az Anyanyelvi Bizottság 1987. november 9-i együttes ülésén elfogadott irányelveket követjük, valamint az Orvosi helyesírási szótárt tekintjük irányadónak (dr. Fábíán Pál, dr. Magasi Péter, Akadémiai Kiadó, 1992).

A kéziratokat elektronikus formában kérjük beküldeni, Word doc, docx, illetve rtf kiterjesztésű fájlokban. A szöveg ne tartalmazzon internethivatkozásokat, azonban az irodalomban már megengedett, és egyenértékű a webjelzéssel megjelent és ténylegesen elérhető írás.

A közlemény részei

Cím (magyar és angol nyelven), a szerzők teljes neve és munkahelyük, levelező szerző elérhetősége e-mail címmel, absztraktok (magyar és angol nyelven), kulcsszavak (magyar és angol nyelven), szükség esetén rövidítésjegyzék.

- A cím legyen rövid és egyértelmű. Összefoglaló közlemény esetében tükrözze világosan a megcélzott témakört, eredeti közlemény leíró jelleggel utaljon az elért eredményre. Az esettanulmány címe határozottan utaljon a bemutatni kívánt klinikai entitásra.
- A magyar és az angol absztrakt megfelelően tükrözze a közlemény tartalmát, kerülje az általánosságokat, törekedjen a célkitűzés, módszer, eredmény és konklúziók tömör, de érthető megfogalmazására. Terjedelme ne haladja meg külön-külön az 1800–1800 leütést szóközökkel.
- A kulcsszavak átlagosan 5–6 önálló fogalomból álljanak.
- Összefoglaló közlemény esetében is a szöveg tagolt legyen, a tagolás fejezze ki az adott részek lényegét, a tagolásokat alcímekkel javasoljuk elkészíteni, hogy azok címe felhívja az olvasó érdeklődését.
- Eredeti közlemény esetén a részek tagolásában követni kell az alábbi fejezeteket:
I. Bevezető gondolatok előzmények, hipotézis; II. Anyag és módszer (kiválasztás, bevonási, kizárási kritériumok, az eredmények értékelésének módszerei); III. Eredmények; IV. Megbeszélés, következtetések. Ezen szabályok kíséreltes és klinikai, vagy kliniko-farmakológiai közleményekre egyaránt vonatkoznak.
- A közlemények szerves része az irodalom, a táblázatok és az ábrák (fényképek). Az ábrákat és a táblázatokat nem szabad a Word dokumentumba beágyazni, azokat külön fájlokban kérjük: a rajzolt ábrát PowerPoint (ppt, pptx), a táblázatot Excel (xls,xlsx), a fényképeket jpg formátumban. Az ábrák és a táblázatok szövegét külön file-ben kérjük.
- Köszönetnyilvánításokat a cikk legvégén kell elhelyezni.
- A szerkesztőség összefoglaló és más közlemények esetében felkérheti a szerzőt maximum 5 tesztkérdés elkészítésére.

Irodalom

Az irodalmi hivatkozások megjelölése a hivatkozás sorrendjében történjen (táblázatban, ábrában lévő hivatkozásokat is a szövegben található első utalásuknak megfelelő sorrendben kell számozni). Az irodalomjegyzékben csak megjelent vagy közlésre elfogadott munkák szerepelhetnek (ezek webes formában is lehetnek).

Amennyiben az idézett munka nem teljesíti a fenti feltételeket, az idézés jellege a szöveges részben zárójelek között feltüntethető (például személyes közlés, megjelenés előtt stb.). Folyóiratban megjelent közleményre hivatkozás esetén a feltüntetés sorrendje: a cikk szerzői (vezetőnév, majd a keresztnév első betűs rövidítése) – négyenél több szerző esetén az első három szerző után et al., illetve és mtsai megjelölés –, a cikk címe, a folyóirat neve vagy az Index Medicus által rendszeresített rövidítése, a megjelenés éve, a kötet száma, a cikk első és utolsó oldalának száma [például: *Rose ME, Huerbin MB, Melick J, et al. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. Brain Res 2002;935:40-6.*]. Könyvből vagy egyéb monográfiából származó tényanyagra hivatkozás esetén jelöljük a könyv szerzőjét vagy szerkesztőjét, a könyv címe, a könyv kiadója, a kiadás helye, a kiadás éve, az idézett szakasz első és utolsó oldala. További források idézésének módja, valamint az írásjelek használata részletesen megtalálható a http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html oldalon.

Ábrák és táblázatok

Az ábrák és a táblázatok színesek is lehetnek, rendelkezzenek rövid címmel és sorszámmal, megegyezően a szövegben található utalásokkal. A cikkhez leadott, átrajzolást nem igénylő ábrákat/fotókat minimum 300 dpi felbontásban, minimálisan 10 cm szélességben kérjük tif, eps, jpg formátumokban. Az átrajzolást igénylő vonalas ábrákat és a táblázatokat szerkeszthető formában kérjük (elsősorban Excel). A laboratóriumi vizsgálatok eredményeinek SI mértékegységrendszerben történő megadása mellett a térfogat, a súly, a tömeg, a magasság metrikus egységben, a hőmérséklet Celsius-fokban, a vérnyomás Hgmm-ben legyen megadva. A gyógyszerek említése esetén a hatóanyag nemzetközi nevét kell használni, a kereskedelmi név egyszeri zárójeles feltüntetésének lehetősége mellett. A cím és az összefoglaló lehetőleg ne tartalmazzon rövidítéseket. Amennyiben a szöveges részben nemzetközileg elfogadott rövidítéseket alkalmazunk, használatának első alkalomával zárójelben a teljes szókapcsolat feltüntetendő (rövidítésjegyzék esetén is).

Levelezési rovat

A megjelent közleményekkel, vagy a folyóirat témakörébe tartozó észrevételeket, véleményeket fogadjuk és a levelezési rovatban közzétesszük. Amennyiben szerzőhöz irányuló véleményről van szó, azt a szerzővel közöljük és válaszát közzétesszük. A szerkesztőség adott levéllel kapcsolatban véleményt nyilváníthat. A levelet csak szerkesztett és rövid formában fogadjuk el. Ha szakmai érveket említenek a levélben,

akkor ahhoz szükségesnek tartjuk 1–3 irodalmi idézet mellékelését is.

A „tudományos levél” címen beérkezett tudományos munkákra az egységes követelményrendszer elvei érvényesek. A tudományos levél elbírálása – más tudományos közleményekéhez hasonlóan – szakmai lektor bevonásával történik.

A kéziratok beküldése és kezelése

A kéziratokat elektronikus formában várjuk a lap főszerkesztőjének, vagy felelős szerkesztőjének e-mail címére. Amennyiben ábrák miatt, vagy más okból, postai úton küldik a kéziratot, ebben az esetben is kérjük a teljes szöveget absztrakttal, irodalommal a fent jeletteknek e-mail-ben elküldeni.

A kísérőlevelet is elektronikusan kérjük, melyben rögzíteni szükséges:

- Első közlés, vagy másodlagos közlés. Utóbbi esetben az illetékes kiadótól engedélyt kell kérni és azt mellékelni.
- A szerzők a cikk megjelenése esetén a közlés jogáról lemondanak a kiadó javára.
- A szerzők feltüntetik a közlemény tartalmával összefüggésbe hozható kutatási és egyéb támogatást, anyagi és más érdekeltséget, érdeklődést. illetve szükség esetén a hivatalos engedélyezést.
- A kísérőlevélnél az első szerző aláírása szükséges, de ez szkenneléssel is megoldható.

A kéziratok megérkezésétől a beküldő első szerző értesítést kap e-mailben. Ebben jelöljük az érkezés időpontját.

A kéziratokat a beérkezéssel egyidőben a kiadónak is elküldjük, ahol a formai követelményeket ellenőrzik, és az esetleges kifogásokat a lektori véleménnyel együtt küldjük vissza a szerzőnek.

Minden kézirat lektorálásra kerül szerző és cím jelölés nélkül. A lektori vélemények a szerkesztőkhöz kerülnek, akik megjegyzéssel, vagy anélkül továbbítják a szerzőnek. Amennyiben a lektor a közleményt elfogadásra jelzi, akkor ezt a főszerkesztő, vagy a felelős szerkesztő hivatalos formában közli. A szerzőnek joga van a lektori véleményre reagálni és ezt elküldeni a szerkesztőségnek. A szerkesztőség ezt megvitatja, döntést hoz, és azt közli a szerzővel. A lektori véleményezés ideje általában 2 hét, de maximum egy hónap lehet.

Írásbeli engedélyek

Írásbeli engedélyek szükségesek (amelyeket elektronikus kéziratbenyújtás esetén a postacímre vagy faxszámra kell elküldeni), ha:

- már közölt adat, ábra kerül ismételt felhasználásra;
- személyt felismerhetően ábrázoló fotó, betegadatokat tartalmazó szövegrész, táblázat közlése indokolt;
- másodközlésről van szó.

Postázási címek

Prof. dr. Kékes Ede felelős szerkesztő:

e-mail: kekesede@gmail.com.

Dr. Alföldi Sándor főszerkesztő: Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Kardiometabolikus Centrum – 1115 Budapest, Tétényi út 12–16., e-mail: sandor.alfoldi@gmail.com, fax: +36 (1) 210-6549.